UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 — N° 26

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de

Docteur en Pharmacie

par

Jeanne VELLY

Pharmacien

Certifiée de Chimie biologique et de Biologie générale
de la Faculté des Sciences

Titulaire de l'A. E. A. de Biochimie de la Faculté des Sciences

Diplomée d'études spéciales de Sérologie

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude de l'hypertension de type Goldblatt

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 7 décembre 1967 devant la Commission d'Examen :

MM. Pierre METAIS, Professeur — Président
Paul CORDIER, Professeur
Jean-Claude STOCLET, Maître de conférences — Juges
Jean SCHWARTZ, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552706_0021

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 — N° 26

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de

Docteur en Pharmacie

par

Jeanne VELLY

Pharmacien

Certifiée de Chimie biologique et de Biologie générale
de la Faculté des Sciences

Titulaire de l'A. E. A. de Biochimie de la Faculté des Sciences

Diplomée d'études spéciales de Sérologie

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude de l'hypertension de type Goldblatt

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 7 décembre 1967 devant la Commission d'Examen :

MM.	Pierre METAIS, Professeur	Président
	Paul CORDIER, Professeur	
	Jean-Claude STOCLET, Maître de conférences	Juges
	Jean SCHWARTZ, Professeur	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

Doyen : M. M. HASSELMANN
Doyen honoraire : M. P. DUQUENOIS
Assesseur : M. J. SCHREIBER

PROFESSEURS

MM.	
R. SARTORY	Bactériologie et Cryptogamie
P. CORDIER	Pharmacie chimique
P. DUQUENOIS	Matière médicale et Hydrologie
P. JAEGER	Botanique
G. GAZET DU CHATELIER	Pharmacie galénique
M. HASSELMANN	Chimie analytique
J. SCHREIBER	Chimie organique
P. METAIS	Chimie biologique
G. LAUSTRIAT	Physique et Eléments de Mathématiques

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.
Ch. LAPP
J.P. EBEL

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
A. LEDOUX	Zoologie
J. MALGRAS	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	
Ch. F. LAPP	Sciences physico-chimiques
G. DIRHEIMER	Sciences appliquées
L. JUNG	Physique
Cl. MATHIS	Pharmacie galénique
A. STAHL	Biochimie pharmaceutique
N...	Physiologie

COURS COMPLEMENTAIRE

Mme D. HUET-WEILLER	Législation et Déontologie pharmac.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

Mme M. KRISTENSEN-REH	Chimie pharmaceutique
Mme N. OURISSON-HEILIGENSTEIN	Histoire naturelle

MM.	P. LAUGEL			Chimie
	Ch. ROMOND			Bactériologie
Mme	D. WENCKER			Physique et Chimie
M.	C. WERMUTH			Chimie
Melle	C. ASSENMACHER	(déléguée dans les fonctions)		Chimie
M.	H. LAMI	"	"	Physique
Melle	M. MEYLAENDER	"	"	Botanique
M.	L. MICHEL	"	"	Parasitologie et Histologie
MM.	J. P. SCHREIBER	"	"	Physique
	G. STEINECKER	"	"	Pharmacie galénique et Zoologie
	Y. CHAMBRON	"	"	Chimie biologique

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE METAIS

Président de notre Jury
qui a bien voulu accepter de juger ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance
pour la formation que nous lui devons.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CORDIER

qui a accepté de faire partie de notre jury.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude
pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A MONSIEUR JEAN-CLAUDE STOCLET

Maitre de Conférences.
Nous le remercions très vivement d'avoir accepté
de juger ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SCHWARTZ.

qui a suscité et dirigé ce travail.
En témoignage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FREDERIC SCHMID

Il nous a chaleureusement accueillie dans son Institut.
En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. BLOCH

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'aide qu'il nous a apportée.
En témoignage de notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.L. IMBS

Avec toute notre amitié

A MADEMOISELLE M. ROTH ET MADAME L. PFISTER

Avec ma reconnaissance pour l'aide qu'elles m'ont apportée.

PLAN

- Historique

Iere PARTIE

Les hypertensions artérielles rénales expérimentales : données techniques

- striction des vaisseaux afférents au rein
- compression du parenchyme rénal
- données personnelles

Le flux plasmatique rénal dans l'hypertension artérielle de type Goldblatt

Les catécholamines dans le parenchyme rénal ischémié.

IIème PARTIE.

La Rénine

- origine
- nature de la rénine et de l'angiotensine
- actions pharmacologiques

Dosage de la rénine :

- unités
- rénine dans le parenchyme rénal
- rénine plasmatique

Régulation de la sécrétion de la rénine :

- rénine et flux plasmatique rénal
- rénine et modifications de la volémie
- Théorie bipolaire

IIIème PARTIE.

- rénine parenchymateuse et plasmatique au cours de l'hypertension expérimentale et humaine

- Physiopathologie de l'hypertension artérielle d'origine rénale

- Conclusions.

HISTORIQUE

Depuis 1934 et les travaux de GOLDBLATT (53) l'origine rénale de certaines hypertensions artérielles est formellement établie ; avant lui cependant, d'autres auteurs avaient retenu le rôle du rein dans les troubles cardiovasculaires.

En 1827 BRIGHT (14) note dans les lésions rénales avec albuminurie et hydropysie une "dureté du pouls". En 1836 (15) il explique l'hypertrophie cardiaque observée chez ces sujets par un "changement de l'hémodynamique donnant lieu à une augmentation du travail du coeur et affectant les petits vaisseaux de telle façon qu'il y a obstruction au passage du sang à travers les différentes subdivisions de l'arbre vasculaire". En 1846 TOYNBEE (151) faisant l'étude anatomique des reins de tels malades y trouve un épaississement des parois et une diminution du calibre des artères rénales.

En 1898 les travaux de TIGERSTEDT et BERGMAN (146) précisent les relations entre le rein et l'hypertension artérielle ; ils montrent que l'injection intraveineuse d'extraits salins de rein de lapin provoque chez le lapin une augmentation de la pression artérielle : chez le lapin binéphrectomisé l'injection des extraits rénaux entraîne une réponse pressive plus forte et plus prolongée.

TIGERSTEDT et BERGMAN nommèrent "rénine" le principe actif qu'ils avaient ainsi extrait des reins.

Dès lors des techniques expérimentales provoquant des hypertensions artérielles d'origine rénale sont mises au point. KATZENSTEIN (91) en 1905 obtient de légères augmentations de la pression artérielle chez le lapin après ligature complète des deux pédicules rénaux. Cette hypertension artérielle modérée était due en fait à la résorption par une circulation

collatérale de substances pressives produites par l'autolyse des reins (40-144) . JANEWAY en 1908 (89) provoque une hypertension artérielle chez le lapin en ligaturant plusieurs branches de l'artère rénale et ALWENS en 1909 (2) obtient chez le chat de légères augmentations de la pression artérielle après compression aigue des reins par un oncomètre. Toutes ces expériences montrent, sans aucun doute, le rôle hypertenseur de toute diminution de la circulation rénale. Cependant, les deux décennies suivantes, les expérimentateurs ne vont s'intéresser qu'aux zones barosensibles cardioaortiques et à la surrénale. (79 - 93)

Ce n'est qu'en 1934 (53) que la relation entre l'hypertension artérielle et le rein est formellement établie : GOLDBLATT montre chez le chien que l'ischémie produite par la constriction des deux artères rénales est capable de provoquer une hypertension artérielle stable et permanente. Le clamp en argent qu'il utilise est ajustable et permet d'obtenir différents degrés d'ischémie rénale ; le degré de l'hypertension obtenue est proportionnel à celui de l'ischémie imposé par le clamp. Le clampage unilatéral, le rein opposé restant intact, entraîne également une hypertension artérielle stable pendant des mois ; l'ablation du rein ischémique, pratiquée suffisamment tôt provoque un retour de la pression artérielle à son niveau normal.

Dès lors les travaux concernant l'hypertension artérielle rénale se multiplient. On peut les classer sous trois rubriques :

1. - Hypertensions artérielles rénales expérimentales : problèmes techniques.
2. - Rénine : nature et actions.
3. - Relations entre l'hypertension artérielle et rénine.

LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES RENALES EXPERIMENTALES : DONNEES TECHNIQUES

Les techniques qui provoquent une hypertension artérielle rénale font appel à deux procédés :

- soit la striction des vaisseaux afférents au rein
- soit la compression du parenchyme rénal.

I. Hypertension artérielle par striction des vaisseaux afférents au rein.

GOLDBLATT utilisait chez le chien une pince à vis inutilisable chez les petits animaux ; aussi a-t-on apporté des modifications à cette technique.

A. Technique de Pickering et Prinzmetal (120).

Cette technique s'applique à des lapins adultes. La pince qu'ils utilisent est très simple : elle consiste en un ruban d'argent replié sur lui-même en forme d'U, les branches de l'U étant distantes de 0,5 mm. Les auteurs obtiennent les résultats les plus valables en enlevant un rein et en comprimant l'artère de l'autre, deux semaines plus tard ; l'hypertension se développe alors progressivement ; elle débute au cours des dix premiers jours et se stabilise au bout de 1 à 3 mois.

GROSS (123) utilise chez le rat une technique semblable.

B. Technique de DRURY : (42)

DRURY observe qu'une striction importante de l'artère

rénale chez le lapin provoque fréquemment la nécrose du rein. Aussi a-t-il mis au point une striction progressive de l'artère : il place chez le lapin très jeune un fil formant une boucle sur l'artère rénale gauche, boucle dont le diamètre est alors supérieur à celui de l'artère. Au cours de la croissance l'augmentation du diamètre de l'artère se trouve bloquée, limitant ainsi le débit sanguin. Le rein opposé est enlevé au bout de 3 mois ; l'hypertension s'installe progressivement, débutant avant même la néphrectomie controlatérale.

C. Technique de SELYE : (135)

SELYE utilise une disposition anatomique spéciale du rat : l'artère rénale gauche nait de l'aorte un peu en dessous de l'artère rénale droite. En provoquant une constriction partielle de l'aorte entre les deux carrefours il entraîne une ischémie dans le rein gauche sans modifier le flux sanguin dans le rein droit. Il impose un degré de striction qui suffit à bloquer la sécrétion d'urine sans pour autant provoquer une nécrose du rein ; il obtient une hypertension et une modification anatomique du rein ischémié, décrite sous le nom de "rein endocrine".

Dans toutes les techniques que nous venons d'étudier le degré de striction ne peut être standardisé ; seule l'appréciation de l'expérimentateur ayant acquis un certain entraînement permet la réalisation de ce type d'hypertension avec des résultats satisfaisants.

II. Hypertension artérielle par compression du parenchyme rénal :

Plusieurs auteurs avaient noté après constriction d'une artère rénale, l'établissement d'une circulation collatérale au niveau de la capsule du rein. Pour y remédier ils avaient entouré le rein d'une

capsule de cellophane. Or PAGE (112) obtint une hypertension durable par enrobement du rein, sans poser de pince sur l'artère rénale : la compression directe du parenchyme pouvait donc entraîner une ischémie et par suite l'hypertension. En fait la compression du parenchyme rénal peut être réalisée :

- soit en enveloppant le rein d'un corps étranger, qui entraîne une périnéphrite avec formation d'une coque fibreuse qui comprime le rein.

- soit en comprimant directement le rein par un fil.

A. La périnéphrite constrictive :

PAGE (112) opérant sur des chiens, des chats et des lapins utilise une enveloppe de cellophane qu'il place autour du rein de telle façon que ni le rein, ni son pédicule ne soient comprimés. La cellophane provoque une réaction proliférative autour du rein et la formation d'une enveloppe fibreuse atteignant 3 à 4 mm d'épaisseur . L'hypertension s'établit au bout de trois à cinq semaines, est maximale deux ou trois mois après l'intervention et dure au moins un an. GROLLMAN et WILLIAMS (61) ont appliqué cette technique au rat utilisant non plus de la cellophane mais une pièce de soie ; les résultats obtenus semblent moins satisfaisants. D'autres auteurs proposent un badigeon de collodion (118), des capsules en latex (1) ou en rhodoïd (158).

B. La compression directe du parenchyme rénal :

Cette technique, décrite par GROLLMAN (58) consiste à comprimer directement le parenchyme rénal à l'aide d'une ligature en forme de huit dont chaque boucle enserre un pôle rénal. Le fil, suffisamment

serré pour déformer le rein, ne doit pas comprimer le pédicule.

Cette technique provoque chez la souris, le rat, le lapin et le chien une hypertension modérée.

III. Technique personnelle :

Au cours de ce travail où nous étudions l'hypertension de type GOLDBLATT nous avons utilisé la technique décrite par GROSS (123) ; nous avons travaillé essentiellement sur le rat mâle de 130 à 150 g. Sa tension artérielle est assez variable : les variations notées s'expliquent par des différences de poids, d'âge, de régime alimentaire ; chaque lot d'animaux a donc été étudié en comparaison avec un lot d'animaux témoins, de même poids, même âge et recevant les mêmes nutriments.

La technique consiste en la pose d'une pince sur l'artère rénale ; la pince est faite d'une lame d'argent de 0,2 mm d'épaisseur , 2,5 mm de largeur et 10 mm de longueur, repliée sur elle même afin de laisser entre les branches un écartement de 0,2 mm. Le rein est atteint par voie lombaire, l'artère rénale est isolée et la pince mise en place. La veine rénale toute proche empêche cette pince de glisser de l'artère après l'opération.

Cette technique nous a permis de réaliser chez le rat trois types de GOLDBLATT :

- GOLDBLATT unilatéral - rein opposé conservé
- GOLDBLATT unilatéral - néphrectomie controlatérale
- GOLDBLATT bilatéral

L'hypertension apparaît dans les trois types entre le 15ème et le 21 ème jour et atteint son maximum en moyenne un mois à six semaines après l'opération.

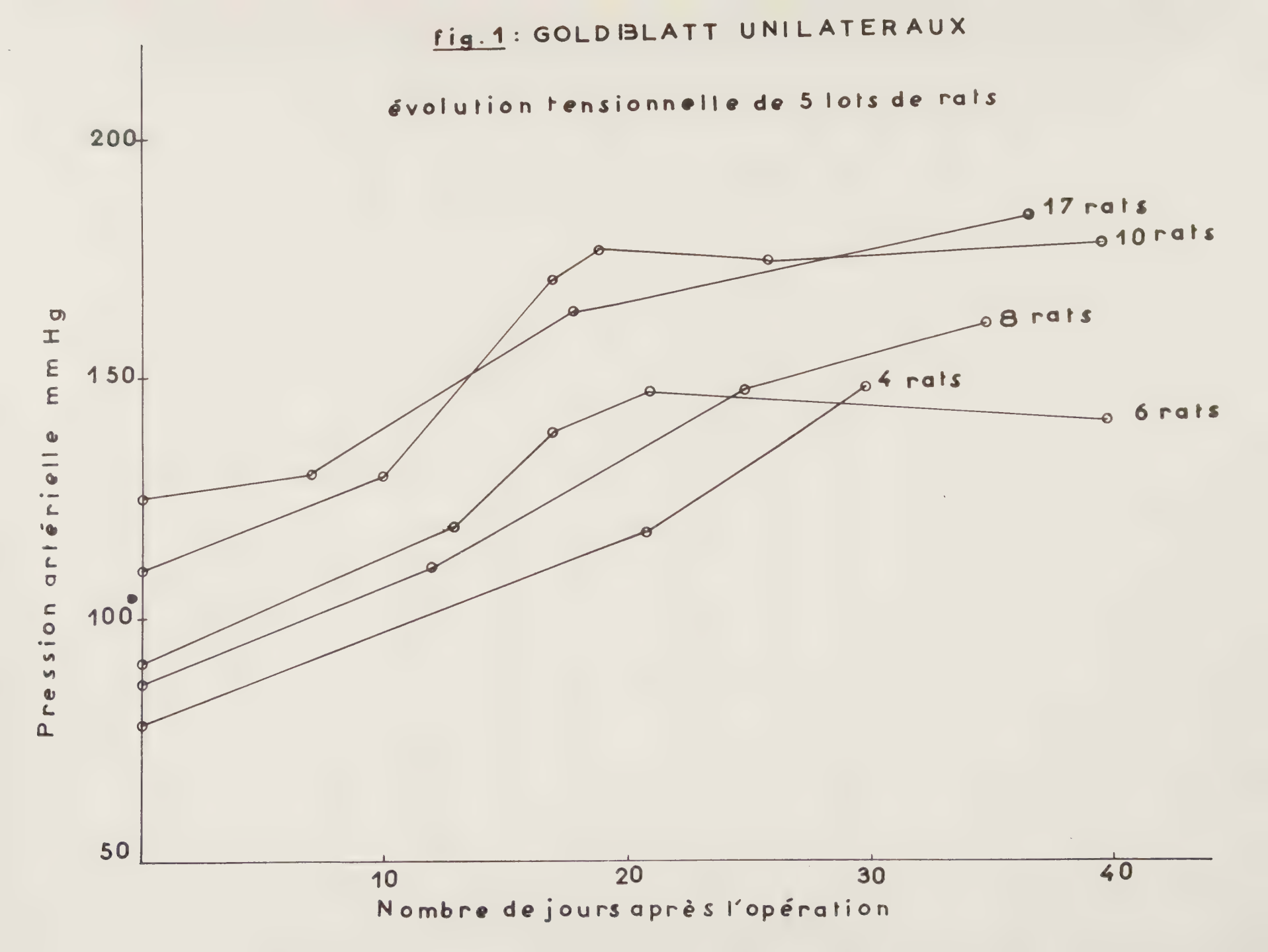


fig. 1 : GOLDBLATT UNILATERAUX
évolution tensionnelle de 5 lots de rats
200
150
100
50
Pression artérielle mm Hg
17 rats
10 rats
8 rats
4 rats
6 rats
10
20
30
40
Nombre de jours après l'opération

L'augmentation tensionnelle au 15 ème jour est en moyenne de :

33 ± 20 mmHg pour les GOLDBLATT unilatéraux (fig. 1)

32 ± 20 mmHg pour les GOLDBLATT unilatéraux avec néphrectomie controlatérale (fig. 2)

32 ± 18 mm Hg pour les GOLDBLATT bilatéraux (fig. 3).

Au 30 ème jour après l'opération l'augmentation tensionnelle est en moyenne de :

48 ± 20 mm Hg pour les GOLDBLATT unilatéraux

50 ± 21 mm Hg pour les GOLDBLATT unilatéraux avec néphrectomie controlatérale

55 ± 21 mm Hg pour les GOLDBLATT bilatéraux.

La mortalité après l'opération varie d'un groupe à l'autre : elle est en moyenne de : (tableau 1)

10 % pour les GOLDBLATT unilatéraux

53 % pour les GOLDBLATT unilatéraux avec néphrectomie controlatérale.

27 % pour les GOLDBLATT bilatéraux.

80 à 90 % des survivants deviennent hypertendus.

Fig. 2 : GOLDBLATT UNILATERAUX + NEPHRECTOMIE CONTROLATERALE

Fig. 3: GOLDBLATT BILATERAUX

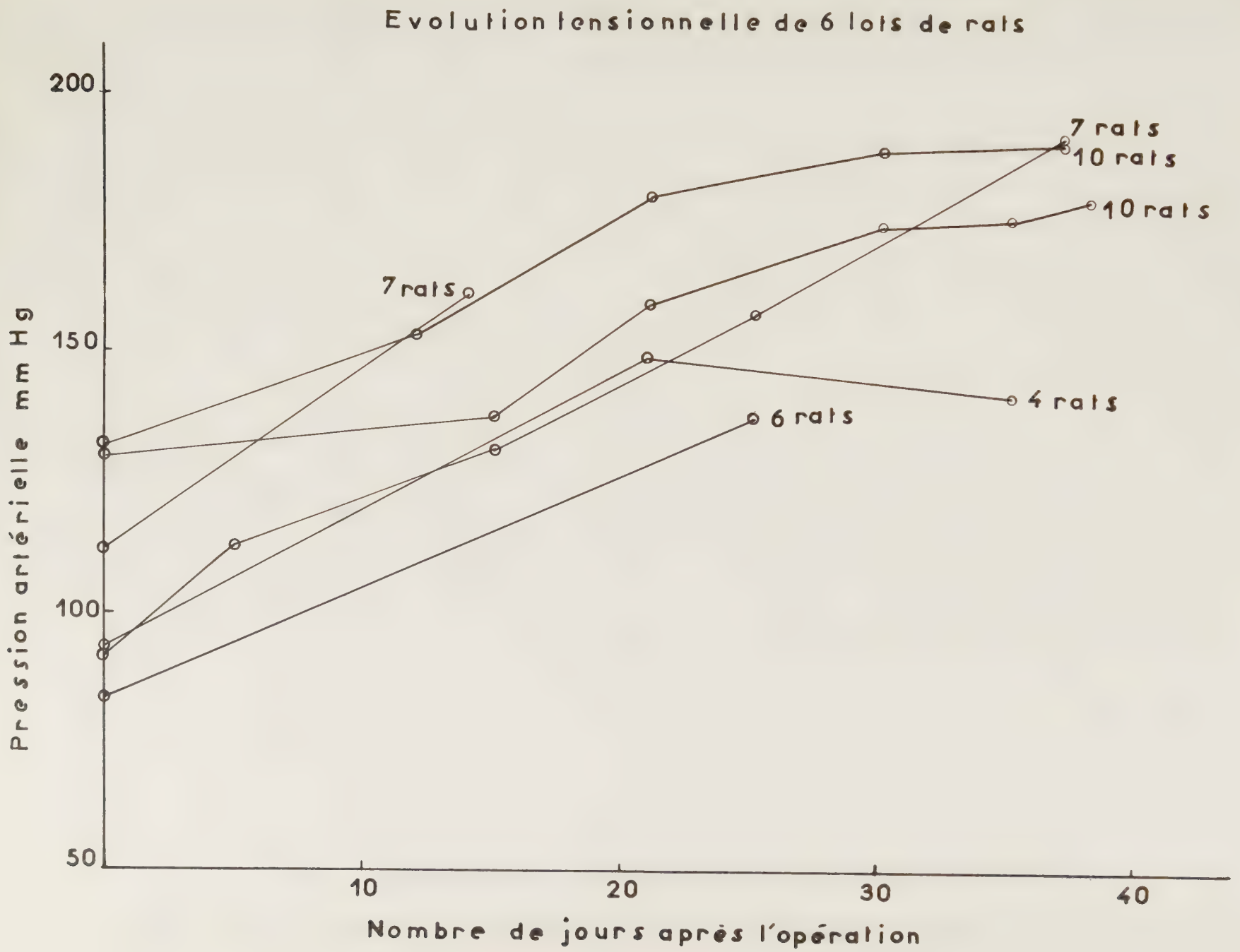


TABLEAU N°1.

	Série	Opérés	Morts	%Mortalité	Hypertendus	%survivants hypertendus
GOLDBLATT UNILATERAUX	1	6	1	16 %	5	100 %
	2	12	0	0 %	10	83 %
	3	10	0	0 %	6	60 %
	4	8	3	37 %	4	80 %
	5	10	2	20 %	8	100 %
	6	24	1	4 %	17	74 %
		70	7	Moyenne générale 10%	50	Moyenne générale 80 %
GOLDBLATT UNILATERAUX + NEPHRECTOMIE CONTROLATERALE	1	12	7	58 %	5	100 %
	2	12	6	50 %	6	100 %
	3	10	5	50 %	4	80 %
		34	18	Moyenne générale 53%	15	Moyenne générale 93 %
GOLDBLATT BILATERAUX	1	14	4	28 %	10	100 %
	2	16	5	31 %	10	91 %
	3	6	3	50 %	3	100 %
	4	11	4	36 %	7	100 %
	5	9	2	22 %	6	86 %
	6	6	1	16 %	4	80 %
	7	10	1	10 %	7	78 %
		72	20	Moyenne générale 27%	47	Moyenne générale 90 %

LE FLUX PLASMATIQUE RENAL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE DE TYPE GOLDBLATT

I. INTRODUCTION :

Les techniques que nous venons de décrire ont pour point commun d'engendrer l'ischémie rénale. L'ischémie rénale traduit une réduction du flux plasmatique rénal. Cependant toute striction d'une artère n'entraîne pas une réduction sensible du flux sanguin dans les territoires qu'elle irrigue. C'est ainsi que BRICE (13) montre qu'une réduction d'au moins 84 % de la section d'une carotide est nécessaire pour provoquer un gradient de la pression et une réduction du flot sanguin en aval de la sténose. Pour le territoire de l'artère rénale il existe de surcroit un mécanisme d'autorégulation du flux plasmatique : le flux plasmatique rénal reste inchangé quand les pressions de perfusion varient entre 8 et 20 cm de Hg. Il n'est donc pas étonnant que l'étude des variations du flux plasmatique rénal au cours de l'hypertension artérielle de type GOLDBLATT ait donné des résultats contradictoires.

GOLDBLATT lui-même, dans l'étude de telles hypertensions note une réduction très marquée du flux plasmatique rénal. LEVY (100) note après le clampage partiel des deux artères rénales qui va entraîner une hypertension artérielle chez le chien , une diminution de 41 % du flux rénal. Dans tous les cas la pression sanguine dans l'artère rénale au delà du clamp se trouve diminuée. MASON (104) travaillant sur des animaux à rein extériorisé lui permettant une prise de pression directe dans l'artère rénale, observe que dans la majorité des cas (14 sur 15) la pression est abaissée dans le segment poststénotique de l'artère rénale.

Cependant d'autres expérimentateurs ont montré que le flux plasmatique rénal peut demeurer normal après clampage de l'artère.

C'est ainsi que FRIEDMAN (51) provoque une constriction de l'aorte chez le chien, constriction qui entraîne une baisse de la pression moyenne au-dessous de la constriction de 30 à 40 mm Hg et n'observe aucune modification dans la clearance du diiodrast. Des expériences semblables réalisées au long cours sur le chien uninéphrectomisé et développant une hypertension artérielle au bout de 14 jours montrent également que le flux rénal peut ne subir aucune diminution. CORCORAN et PAGE (29) de leur côté réalisent une compression rénale chez le chien uninéphrectomisé entraînant ainsi chez lui une hypertension artérielle. Ils n'observent alors aucune variation durable dans la clearance de l'inuline, du diiodrast, du rouge de phénol : le flux plasmatique rénal et la pression intraglomérulaire ne sont pas diminués de façon durable.

KOUNTZ (96) enfin, note qu'après un clampage modéré la réduction du flux plasmatique peut être à peine perceptible et cependant 6 semaines plus tard elle provoquera une réduction de plus de 2/3 du débit sanguin rénal.

Devant ces discordances nous avons décidé de reprendre ce problème et d'analyser les variations du flux plasmatique rénal chez le rat rendu hypertendu par clampage des deux artères rénales.

II. TECHNIQUE D'ETUDE :

Nous opérons sur des rates d'un poids de 150 à 200 g. Les animaux sont anesthésiés à l'uréthane à raison de 1,4 g/kg en intrapéritonéale.

- le radiohippuran qui est l'ortho-iodohippurate de sodium est administré par la voie jugulaire. On dispose d'une solution de radiohippuran à 0,5 microcurie pour 2 ml de mannitol à 10 % (l'activité spécifique du produit est de 53 à 92 microcuries par mg). On injecte d'abord 0,5 ml

de la solution puis on installe une perfusion à débit constant (2 ml/heure). La perfusion dure tout le temps de l'épreuve.

- la vessie est cathétérisée à l'aide d'une fine canule en polyéthylène et l'urèthre lié sur la canule. Trente minute après l'injection initiale de radiohippuran, la vessie est lavée avec du sérum physiologique et les eaux de lavage rejetées .A partir de ce moment la clearance du radiohippuran qui exprime directement le flux plasmatique rénal peut être étudiée La mesure porte sur trois périodes de trente minutes chacune, chronométrées avec précision. Au terme de chaque période les urines sont recueillies ; la vessie est lavée avec du sérum physiologique et les eaux de lavage recueillies et ajoutées à l'urine.

- les prises de sang (0,1 ml) sont réalisées au niveau du sinus caverneux à la quinzième minute de chaque période, au milieu donc de celle-ci.

Le comptage des échantillons sanguins et urinaires se fait avec un Autogamma Packard. 10.000 impulsions au minimum sont comptées pour chaque échantillon ce qui nécessite une dizaine de minutes pour chaque échantillon sanguin.

- une canule carotidienne mise en place au début de l'expérience et reliée à un manomètre permet le contrôle de la pression artérielle tout au long de l'essai. A la fin de l'expérience les animaux sont sacrifiés et les reins sont prélevés avec leur pédicule pour une étude anatomique.

III. RESULTATS :

Nous avons étudié le flux plasmatique rénal de rats témoins et de rats dont les deux artères rénales ont été clampées. Le flux

plasmatique rénal a été étudié au 8ème, 15 ème et 21 ème jour après l'intervention (fig. 4).

A. Rats témoins :

Le flux plasmatique rénal déterminé chez le rat normal est de 1,11 ± 0,4 ml/minute en moyenne pour 100 g de poids d'animal (tableau 2).

B. Rats à GOLDBLATT bilatéral :

Nos expériences montrent qu'au huitième jour après la mise en place des clamps, il existe une diminution très marquée du flux plasmatique rénal qui se trouve réduit de 50 % en moyenne (tableau 3).

Cette réduction du flux plasmatique a tendance à s'effacer au quinzième jour n'étant plus alors que de 27 % en moyenne ; au vingt et unième jour après le clampage elle se maintient à cette même valeur (tableau 3).

Donc à l'heure où l'hypertension artérielle s'installe, le flux plasmatique rénal n'est plus que modérément touché et dans certains cas même, atteint, à nouveau, des valeurs normales.

Fig. 4 : EVOLUTION DU FLUX PLASMATIQUE RENAL

APRES GOLDIBLATT IBILATERAL

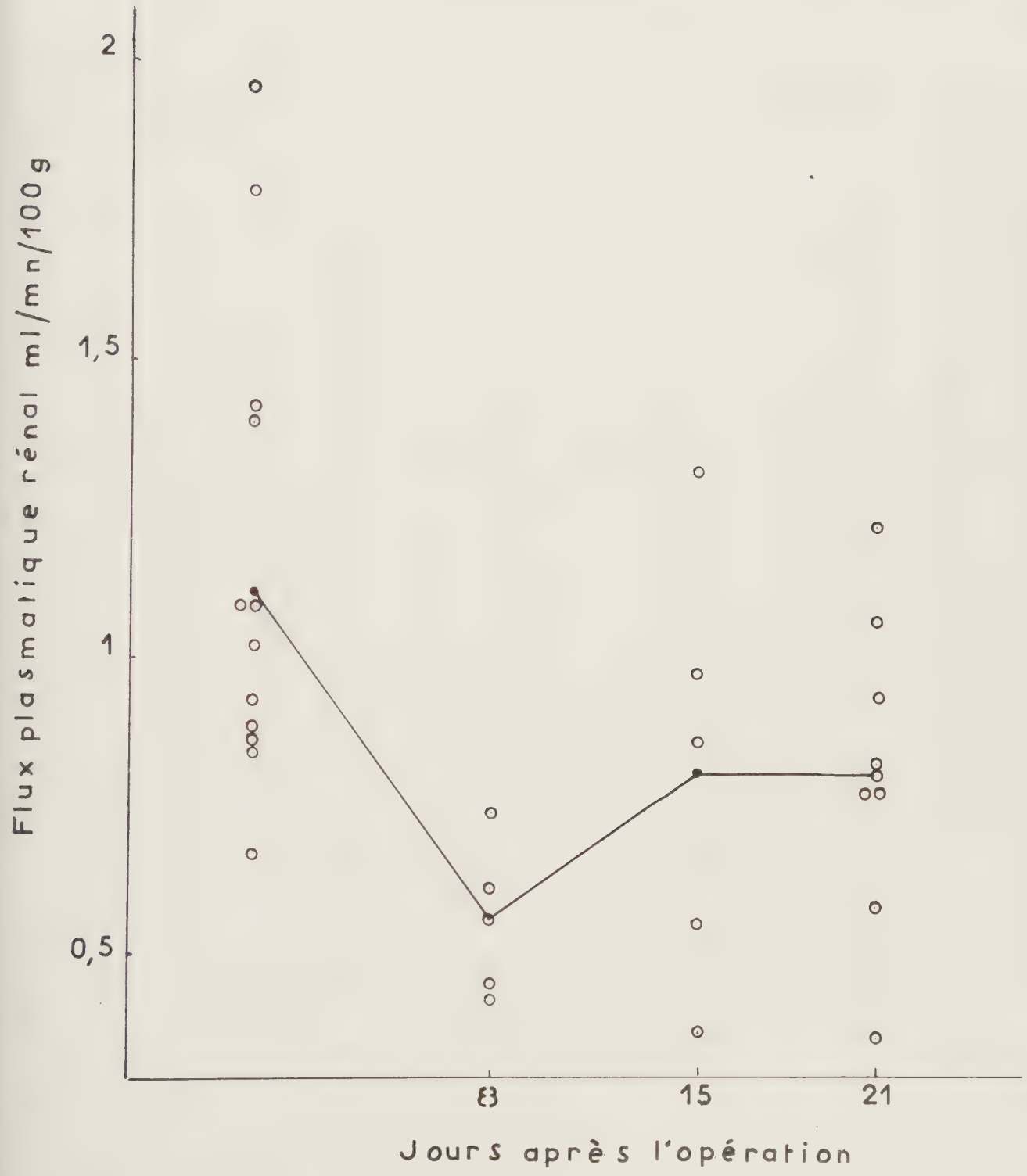


TABLEAU 2.

RATS TEMOINS

Poids (g)	Première période	Deuxième période	Troisième période	Moyenne des trois périodes	TA lors de l'épreuve (mm H g)
	(ml / mm / 100 g)				
185	0,76	1,02	1,28	1,02	100
200	1,11	1,12	1,03	1,09	85
165	1,75	1,89	2,21	1,95	80
165	1,67	1,06	1,48	1,40	85
140	1,18	0,57	0,86	0,87	90
160	0,62	1,06	1,12	0,93	80
160	1,25	0,94	1,10	1,09	60
170	2,23	1,23	1,88	1,78	110
155	1,84	0,74	0,70	1,42	90
160	0,49	0,69	0,83	0,67	80
160	0,92	0,59	1,14	0,88	85
175	0,89	0,82	0,85	0,85	100

Moyenne = 1,11 $\pm$ 0,40 ml/mn/100 g

TABLEAU 3.

Poids (g)	Première période	Deuxième période	Troisième période	Moyenne des trois périodes	TA lors de l'épreuve (mm Hg)
	(ml / mn / 100 g)				
	GOLDBLATT au 8ème jour				
160	0,58	0,42	0,69	0,56	115
150	0,49	0,43	0,37	0,43	110
150	0,71	0,70	0,80	0,74	100
160	0,69	0,44	0,72	0,61	110
145	0,53	0,37	0,45	0,45	100
	Moyenne = 0,56 ± 0,12 ml/mn/100 g				
	GOLDBLATT au 15ème jour				
150	0,95	0,93	1,07	0,98	110
150	1,67	1,06	1,23	1,32	115
150	0,52	0,54	0,60	0,55	110
190	0,27	0,35	0,50	0,37	105
180	0,88	0,80	0,99	0,86	100
	Moyenne = 0,81 ± 0,37 ml/mn/100g				
	GOLDBLATT au 21ème jour				
150	1,0	1,14	1,05	1,06	130
150	0,55	0,60	0,58	0,58	120
210	0,85	0,77	0,85	0,82	170
185	1,26	1,19	1,22	1,22	160
180	0,74	0,64	0,92	0,77	110
185	0,93	0,88	0,98	0,93	110
170	0,79	0,69	0,82	0,77	140
190	0,33	0,29	0,46	0,36	150
170	0,80	0,74	0,85	0,80	120
	Moyenne = 0,81 ± 0,25 ml/mn/100 g				

IV. DISCUSSION

Le flux plasmatique rénal déterminé chez le rat normal par notre technique est inférieur à celui trouvé chez le même animal par d'autres auteurs.

Leurs résultats exprimés en ml par minute et pour 100 g de poids varient entre 1,33 (S.M. FRIEDMAN - 49) et 2,66 (BRAUN-MENENDEZ - 11) pour la clearance du diiodrast et entre 1,89 (WATSCHINGER -156) et 4,14 (S.M. FRIEDMAN - 50) pour la clearance du P. A. H. (tableau 4). Les résultats obtenus par les différents auteurs sont donc très discordants et SMITH (142) considérant l'ensemble des travaux estime vraisemblable, sans toutefois en donner de justification expérimentale, une valeur de 2,2 ml par minute et pour 100 g de poids.

Les techniques utilisées jusqu'à ce jour nous ont semblé présenter les inconvénients suivants :

1. Le P.A.H. ou le diiodrast sont habituellement administrés en une injection unique et la détermination des taux plasmatiques n'est faite qu'une fois, à la fin de l'essai : les taux de P.A.H. sanguins ont entre temps régulièrement décru ; la clearance du P.A.H. est donc abusivement majorée.

2. D'autre part, les doses de P.A.H. injectées par BINET (50 mg) semblent trop importantes pour permettre une épuration à peu près totale, et cela précisément dans les hypertensions artérielles expérimentales, où la fonction tubulaire risque d'être altérée.

Notre technique n'est pas sujette à de telles critiques :

- elle nous permet d'établir une perfusion continue du radiohippuran et de faire trois périodes de clearance ;

TABLEAU 4.

TABLEAU COMPARATIF DES VALEURS DU FLOT PLASMATIQUE RENAL OBTENUES PAR DIVERS AUTEURS CHEZ LE RAT NORMAL.

AUTEURS	Flot plasmatique rénal (ml/min pour 100 g de poids d'animal)	Produit
FRIEDMAN S.M. 1942 (49)	1,33	Diodrast
DICKER 1946 (41)	2,22	-
BRAUN-MENENDEZ 1946 (11)	2,66	-
FRIEDMAN M. 1947 (48)	2,50	P. A. H.
FRIEDMAN S.M. 1947 (50)	4,14	-
LIPPMAN 1948 (101)	2,63	-
WATSCHINGER 1949 (156)	1,89	-
BINET 1956 (4)	3,24	-
VELLY 1967	1,11	Hippuran

- la prise de la pression artérielle à la carotide nous permet de contrôler la stabilité de la pression artérielle au cours de l'épreuve.

- les doses de radiohippuran ne sont que de quelques microgrammes permettant ainsi une épuration totale même en cas d'insuffisance tubulaire.

Les valeurs assez faibles que nous observons ne sont pas dues :

- à l'emploi du radiohippuran ; la clearance du radiohippuran est identique à celle du P.A. H. selon SCHLEGEL (128) et WAGONER (155) chez l'Homme.

- à une dégradation du produit radioactif ; le produit que nous utilisons renferme moins de 2 % d'iode non organique.

- à la détermination de la radioactivité du sang total et non de celle du plasma. La répartition du produit à épurer entre le plasma et les globules rouges dépend de l'espèce considérée et du produit utilisé. Chez le chien on trouve 3 fois plus de P.A.H. dans le plasma que dans les globules alors que chez l'Homme tout le P.A.H. se trouve dans le plasma. En ce qui concerne l'hippuran, le rapport de distribution entre les cellules et le plasma est de 0,65 chez le chien et de 0,49 chez l'Homme (142). Chez le rat, nous avons noté que plasma et globules ont une radioactivité identique. La détermination de la radioactivité dans le sang total est donc parfaitement légitime. Par contre, nos valeurs assez faibles pourraient être liées à l'anesthésie à l'uréthane : les autres auteurs étudient la clearance chez l'animal non anesthésié.

V. CONCLUSION :

Le clampage des deux artères rénales a donc, en un premier temps, provoqué une diminution manifeste du flux plasmatique rénal.

Mais en un deuxième temps il y a eu restauration partielle qui peut s'expliquer :

- soit par l'hypertension artérielle systémique que l'intervention a provoquée.
- soit par une diminution spécifique des résistances vasculaires du parenchyme rénal.

De ce fait, il nous a paru intéressant d'étudier le contenu en catécholamines du parenchyme rénal. On connait en effet les actions vasculaires rénales de l'adrénaline et de la noradrénaline : augmentation des résistances vasculaires dans le rein, diminution du flux plasmatique sanguin rénal, diminution du volume rénal lié à une vasoconstriction généralisée du rein.

LES CATECHOLAMINES DANS LE PARENCHYME

RENAL ISCHEMIE

HISTORIQUE :

C'est au moyen de techniques biologiques (21), que furent réalisés les premiers dosages de catécholamines ; mais ces techniques insuffisamment sensibles, ont été supplantées par les techniques fluorimétriques.

En 1940, HUEBER (85) décrit la première technique fluorimétrique mais c'est EHRLEN en 1948 (44) qui identifie la substance fluorimétrique obtenue : elle résulte de l'action d'un alcalis sur l'adrénaline préalablement oxydée en adrénochrome : il s'agit du 1 - méthyl 3 - 5 - 6 trihydroxy-indole.

LUND l'année suivante (102) propose une technique de dosage basée sur cette réaction et donne le nom d'adrénolutine au dérivé fluorescent formé.

Parallèlement WEIL-MALHERBE et BONE (157) mettent au point une technique fluorimétrique dans laquelle les produits d'oxydation de l'adrénaline et de la noradrénaline sont condensés avec l'éthylènediamine. Cependant cette technique, utilisée un temps, est abandonnée au profit de la technique des trihydroxyindoles , peu à peu perfectionnée et incontestablement spécifique et sensible.

I. Problèmes techniques.

Le principe de cette technique est le suivant ;

l'adrénaline et la noradrénaline sont oxydées en adrénochrome et noradrénochrome ; dans un deuxième temps, par action d'une base forte, ces produits d'oxydation sont transformés en dérivés fluorescents. Les diverses techniques proposées, reposant sur ce principe, comportent des modalités différentes quant à :

- l'extraction des catécholamines ;
- la formation des dérivés fluorescents ;
- la stabilisation de ces dérivés ;
- leur dosage et la différenciation de l'adrénaline et de la noradrénaline.

- extraction des catécholamines.

Après broyage des organes dans de l'acide perchlorique ou trichloracétique, les catécholamines sont extraites par adsorption soit sur alumine [LUND (103) - VON EULER et coll. (46) - PRICE et PRICE (122)], soit sur Dowex, résine échangeuse d'ions introduite par BERTLER, CARLSSON et ROSENGREN en 1958 (3).

L'emploi du Dowex permet d'éviter les substances interférentes qu'apporte souvent l'alumine.

L'élution est pratiquée au moyen d'acide acétique pour l'alumine, d'acide chlorhydrique pour le Dowex.

- Formation des dérivés fluorescents :

L'oxydation des catécholamines est réalisée au moyen de bioxyde de manganèse [LUND (103) - COHEN et GOLDENBERG (23)] ou bien de ferricyanure de potassium. [VON EULER et coll. (46)

PRICE et PRICE (122) BERTLER, CARLSSON et ROSENGREN (3)]. L'oxydation au ferricyanure de potassium est la plus utilisée actuellement.

- Stabilisation des dérivés fluorescents :

L'adrénolutine et la noradrénolutine sont des composés très instables et ne permettent pas un dosage satisfaisant sans addition d'une substance destinée à les stabiliser.

EHRLEN en 1948 (44) préconise l'addition d'acide ascorbique, adopté ensuite par Von EULER et coll. (46), CARLSSON et coll. (3) et qui donne d'excellents résultats. Cependant HAGGENDAL en 1963 (71) rend l'acide ascorbique responsable de blancs élevés lors du dosage fluorimétrique et préconise son remplacement par un mélange BAL-sulfite de sodium.

- Dosage et différenciation adrénaline-noradrénaline.

Le dosage fluorimétrique comporte la détermination des proportions relatives d'adrénaline et de noradrénaline.

LUND (103) base cette différenciation sur une différence des taux d'oxydation des deux amines suivant le pH utilisé. C'est la technique employée initialement par Von EULER. Par la suite l'oxydation est faite à un pH déterminé mais la différenciation est réalisée par excitation des solutions à des longueurs d'ondes différentes [Von EULER et coll. (46) PRICE et PRICE (122) - COHEN et GOLDENBERG (23) BERTLER CARLSSON et ROSENGREN (3)]. Notons que le développement des spectrophotofluorimètres a permis d'atteindre à un plus haut degré de spécificité et de sensibilité.

Ces techniques ont permis de réaliser le dosage des catécholamines dans les tissus (surrénale, cerveau, coeur) et dans l'urine. VENDSALU en 1959 (153) applique la technique de BERTLER et coll. (3) au dosage des catécholamines sanguines. HAGGENDAL en 1963 (71) donne à ce dosage uneplus grande sensibilité en préconisant l'emploi de très petites colonnes de Dowex permettant uneplus grande concentration de catécholamines dans l'éluat final.

II. Notre technique :

Nous avons utilisé pour l'étape d'extraction la technique de BERTLER, CARLSSON et ROSENGREN (3) avec quelques aménagements non publiés des auteurs ; pour le dosage fluorimétrique nous avons employé la technique de HAGGENDAL (71).
Voici le détail de notre technique :

- prélèvement des organes et préparation des extraits :

Les reins et les coeurs sont prélevés chez le rat tué par étranglement. Ils sont essuyés avec du papier filtre pour éliminer toute trace de sang. Ils sont aussitôt mis dans de l'acide perchlorique 0,4 N préalablement refroidi (5 ml d'acide perchlorique pour un rein ou un coeur). Après avoir déterminé le poids d'organe on effectue le broyage. Après centrifugation 10 minutes à 4 000 t/mn. l'extrait est filtré sur papier et placé une nuit au congélateur.

- Extraction des catécholamines :

L'extraction est faite par passage sur une colonne de Dowex (50 W x 4 200 - 400 mesh) de 5 mm de diamètre et 6 cm de

hauteur. La résine avant d'être utilisée a subi un lavage à l'eau chlorhydrique. Puis la colonne a été traitée par les réactifs suivants:

- 20 ml NaOH 2 N
- eau bidistillée jusqu'à pH neutre
- 20 ml H Cl 2 N
- eau bidistillée jusqu'à pH neutre
- 20 ml tampon phosphate 0,1 M pH 6,5
- 3 ml eau bidistillée

L'extrait tissulaire est amené à pH 6 au moyen de carbonate de potassium 5 N. Après centrifugation le surnageant est passé sur la colonne de Dowex. Après rinçage avec 40 ml d'eau bidistillée l'élution est faite au moyen de HCl N. Les six premiers ml sont rejetés ; les 10 ml suivants contiennent l'adrénaline et la noradrénaline (les modalités d'élution doivent être déterminées pour chaque lot de Dowex).

- Etape fluorimétrique :

Une fraction de l'éluat est amenée à pH 6 au moyen de carbonate de potassium 5 N. L'oxydation est faite sur une aliquote par addition de ferricyanure de potassium en présence de tampon phosphate 0,1 M pH 6,5 et de chlorure de cuivre qui a la propriété d'accélérer l'oxydation. Après 3 minutes, on additionne le mélange BAL - SO_3 Na_2, et puis la soude ; la transformation en dérivés fluorescents et la stabilisation de ces dérivés sont ainsi assurées. La lecture est faite au bout de 10 minutes avec un spectrofluorimètre Aminco-Bowman. Les standards d'adrénaline et de noradrénaline sont obtenus en traitant de la même façon 0,01 μg d'adrénaline et de nor-adrénaline. On

fait d'autre par un "blanc tissu" pour chaque essai ; dans ce cas le mélange BAL-SO_3 Na_2 est ajouté 10 minutes après la soude (le dérivé fluorescent a alors disparu).

De plus afin de déceler la présence éventuelle de substances interférentes on ajoute à une fraction de l'éluat une quantité connue d'adrénaline ou de noradrénaline, l'ensemble étant traité comme l'échantillon ; ceci constitue un "standard interne" (SI) qui permet le cas échéant de corriger les lectures obtenues pour l'échantillon. Les lectures sont faites dans deux systèmes différents de longueurs d'ondes.

	Longueur d'onde d'activation	Longueur d'onde de fluorescence
1er système	400 mμ	500 mμ
2ème système	450 mμ	515 mμ

L'adrénaline et la noradrénaline ont des fluorescences différentes dans les 2 systèmes.

L'adrénaline (x) et la noradrénaline (y) peuvent être calculées en résolvant les équations :

$$a_1x + b_1y = e_1$$

$$a_2x + b_2y = e_2$$

a_1 = standard adrénaline dans le 1er système

b_1 = standard noradrénaline dans le 1er système

e_1 = lecture de l'échantillon "

a_2 = standard adrénaline dans le 2ème système

b_2 = standard noradrénaline dans le 2ème système

e_2 = lecture de l'échantillon dans le 2ème système

Le tableau 5 résume les modalités de l'oxydation de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Réactifs utilisés :

- solution standard adrénaline : 1 µg/ml ;
- solution standard de noradrénaline 1 µg/ml ;
- solution $Cu\ Cl_2, 2H_2O$: 0,0025 % ;
- solution $Fe\ (CN)_6K_3$: 0,25 % ;
- Mélange BAL - $SO_3\ Na_2$: BAL 0,5 % dans solution de $SO_3\ Na_2, 7H_2O$ à 50 %
- Na OH : 5 N

III. Résultats :

- Chez le rat normal :

Nous avons dosé les catécholamines dans les reins de 34 rats normaux d'un poids moyen de 150 g.
Nous avons obtenu les résultats suivants :

Noradrénaline : 0,119 µg ± 0,04 / rein

Adrénaline : 0,010 µg ± 0,009 / rein

Les reins ont un poids moyen de 690 mg. Les résultats exprimés par gramme de rein sont les suivants :

TABLEAU 5.

	Standard NA	Standard A	Blanc réactifs	Echantillon	Blanc tissus	SI Adrénaline	SI noradrénaline
H_2O	0,7 ml	0,7 ml	0,7 ml				
Tampon phosphate	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Eluat neutralisé				0,7 ml	0,7 ml	0,7 ml	0,7 ml
Sol. A		0,01 ml				0,01 ml	
Sol. NA	0,01 ml						0,01 ml
$Cu\ Cl_2$	0,02 ml	0,02 ml	0,02 ml	0,02 ml	0,02 ml	0,02 ml	0,02 ml
$Fe\ (Cn)_6\ K_3$	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml
3 minutes							
$BAL\text{-}SO_3\ Na_2$	0,125ml	0,125ml	0,125ml	0,125ml		0,125ml	0,125ml
Na OH	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
10 minutes							
$BAL\ -SO_3\ Na_2$					0,125ml		

Noradrénaline : 0,172 µg ± 0,054 / g rein
Adrénaline : 0,015µg ± 0,011 / g rein

Les dosages réalisés sur des rats ayant subi un simulacre de GOLDBLATT ont montré des résultats identiques.

- rat rendu hypertendu par GOLDBLATT

Nous avons étudié la contenu en catécholamines du rein chez le rat ayant subi une sténose uni ou bilatérale de l'artère rénale.

GOLDBLATT unilatéraux.

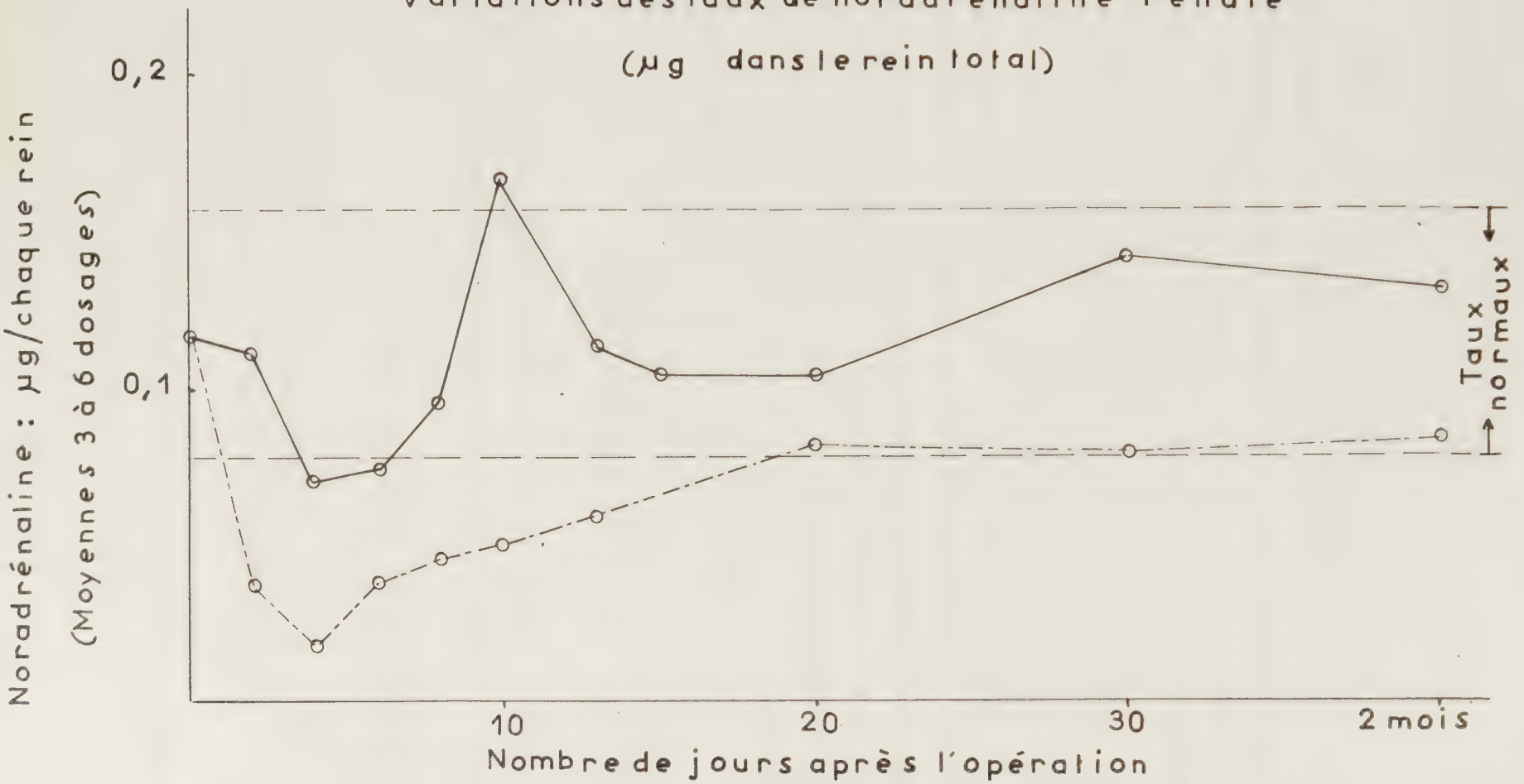
L'étude a porté sur des rats de 130 à 150 g à des époques variant de 2 jours à 2 mois après l'intervention.

Etant donné la très faible teneur en adrénaline, son dosage ne présente pas une précision suffisante pour pouvoir tirer des conclusions d'éventuelles variations. Le dosage de la noradrénaline en revanche, montre après clampage de l'artère rénale des variations très importantes du contenu rénal en noradrénaline. La quantité de noradrénaline décelable dans le rein diminue dès le 2ème jour après l'opération; cette diminution persiste au-delà du trentième jour (fig. 5).
Cependant, les résultats ainsi exprimés n'explicitent pas parfaitement les réalités car après sténose de l'artère rénale on assiste à une atrophie rénale. La diminution de poids du rein est plus ou moins marquée et plus ou moins précoce. A l'opposé le rein controlatéral indemne, s'hypertrophie à partir du 30ème jour (fig. 6). Il nous a donc paru plus physiologique d'exprimer les résultats en µg/g de parenchyme rénal : on note alors la même déplétion au départ mais à partir du 20ème jour environ le contenu

Fig. 5 : GOLDIBLATT UNILATERAUX

Variations des taux de noradrénaline rénale

(µg dans le rein total)



—— Rein normal

---- Rein clampé

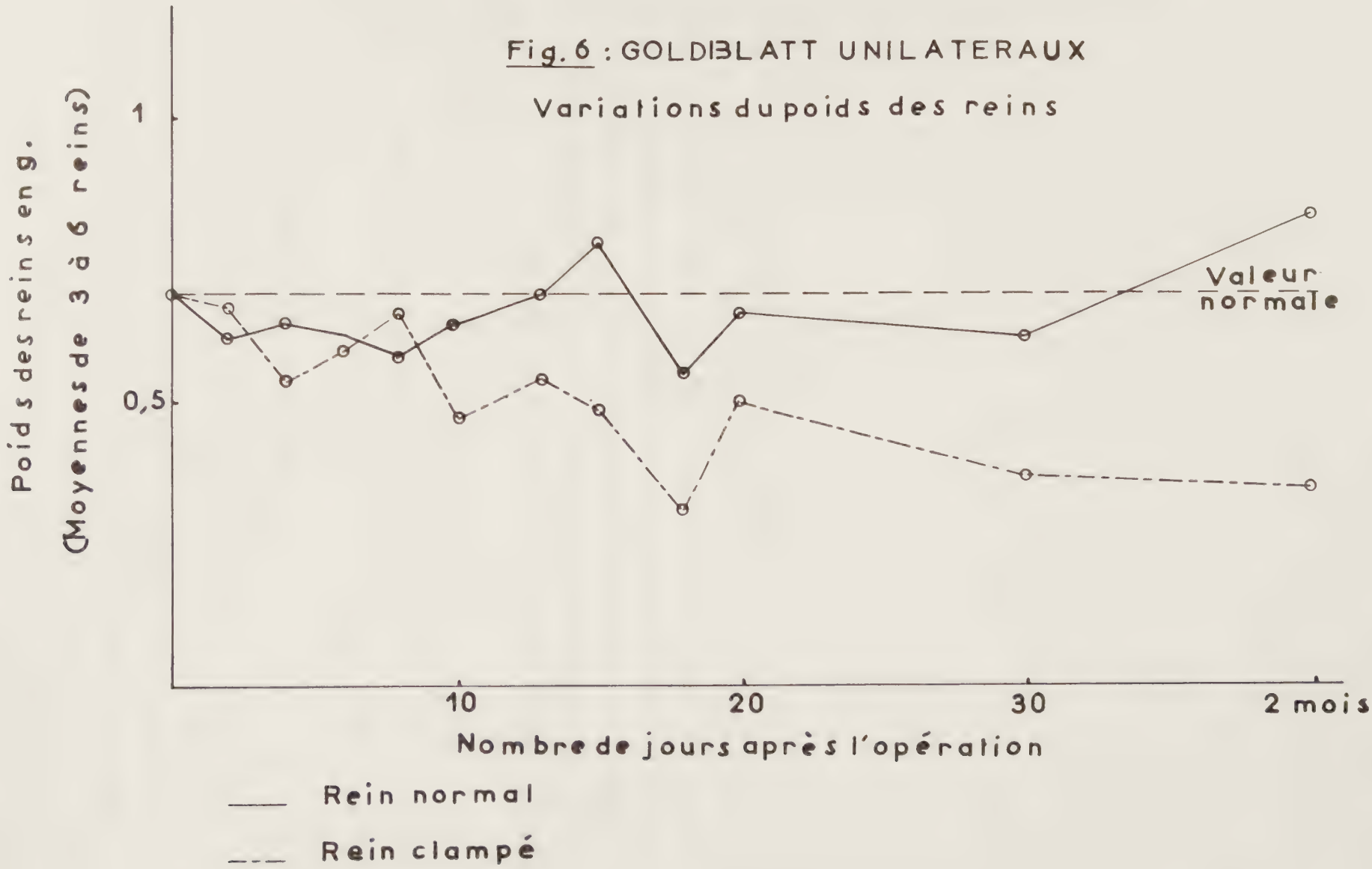


Fig. 6 : GOLDBLATT UNILATERAUX
Variations du poids des reins
Poids des reins en g.
(Moyennes de 3 à 6 reins)
1
0,5
Valeur normale
10
20
30
2 mois
Nombre de jours après l'opération
Rein normal
Rein clampé

en noradrénaline dans un volume donné de rein est le même dans le rein clampé et dans le rein normal ; au delà du 30ème jour le contenu en noradrénaline ainsi exprimé est supérieur dans le rein clampé (fig. 7).

GOLDBLATT bilatéraux :

Nous retrouvons ici pour l'un et l'autre reins une diminution du contenu en noradrénaline (exprimé en μg/g rein) (fig. 8). Nous n'avons analysé l'évolution de ces variations qu'entre le 15ème et le 30ème jour.

Nous avons donc montré que l'ischémie rénale entraîne, du moins temporairement, une diminution du contenu en catécholamines du parenchyme rénal. Il est possible que cette diminution rende compte de celle des résistances vasculaires, qui tendrait ainsi à réduire l'ischémie. Nous n'avons pas contrôlé si cette réaction à l'ischémie était spécifique du rein. Nous n'avons pas étudié les variations à long terme du contenu en catécholamines du parenchyme rénal ischémié.

Fig. 7 : GOLDIBLATT UNILATERAUX

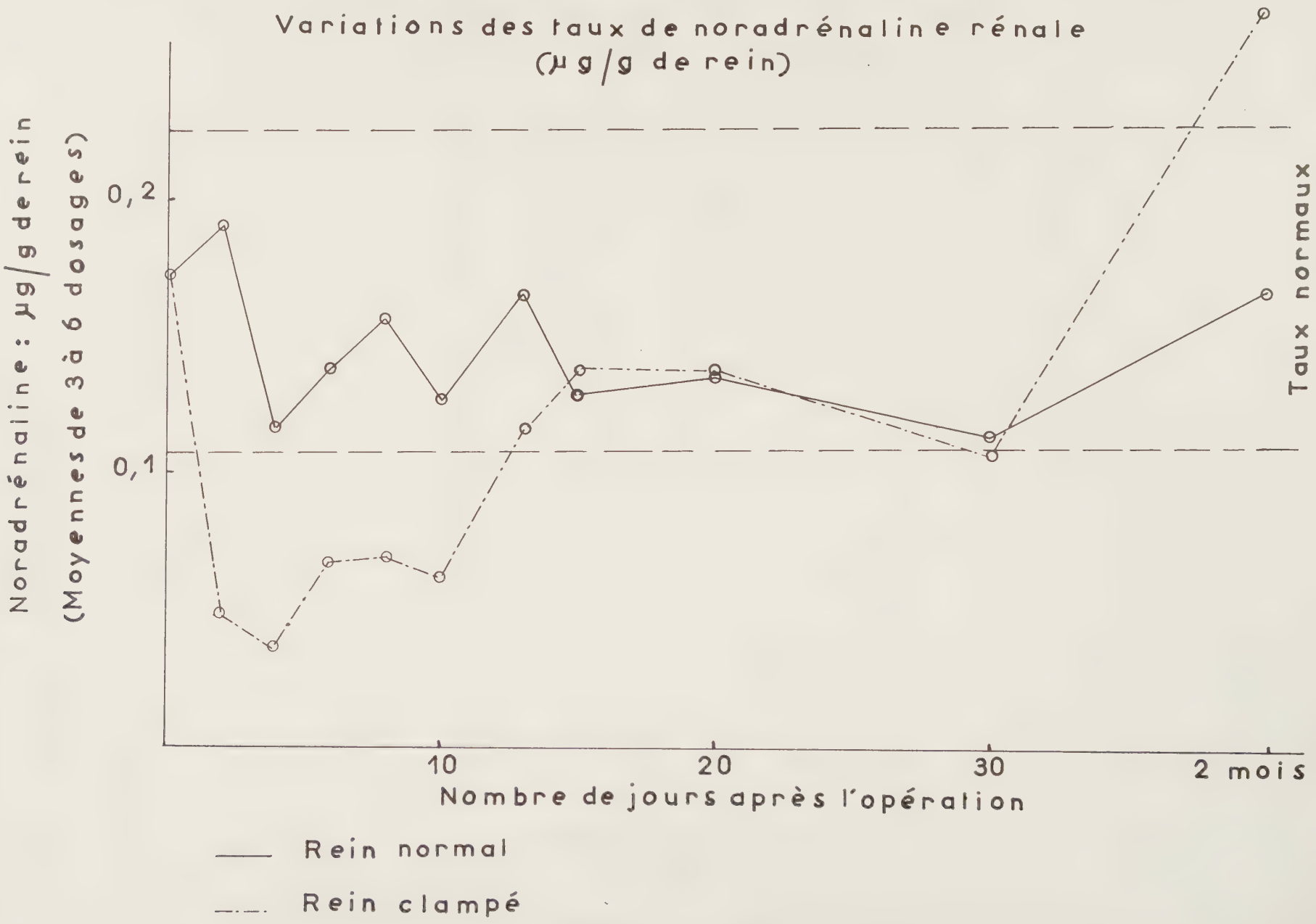
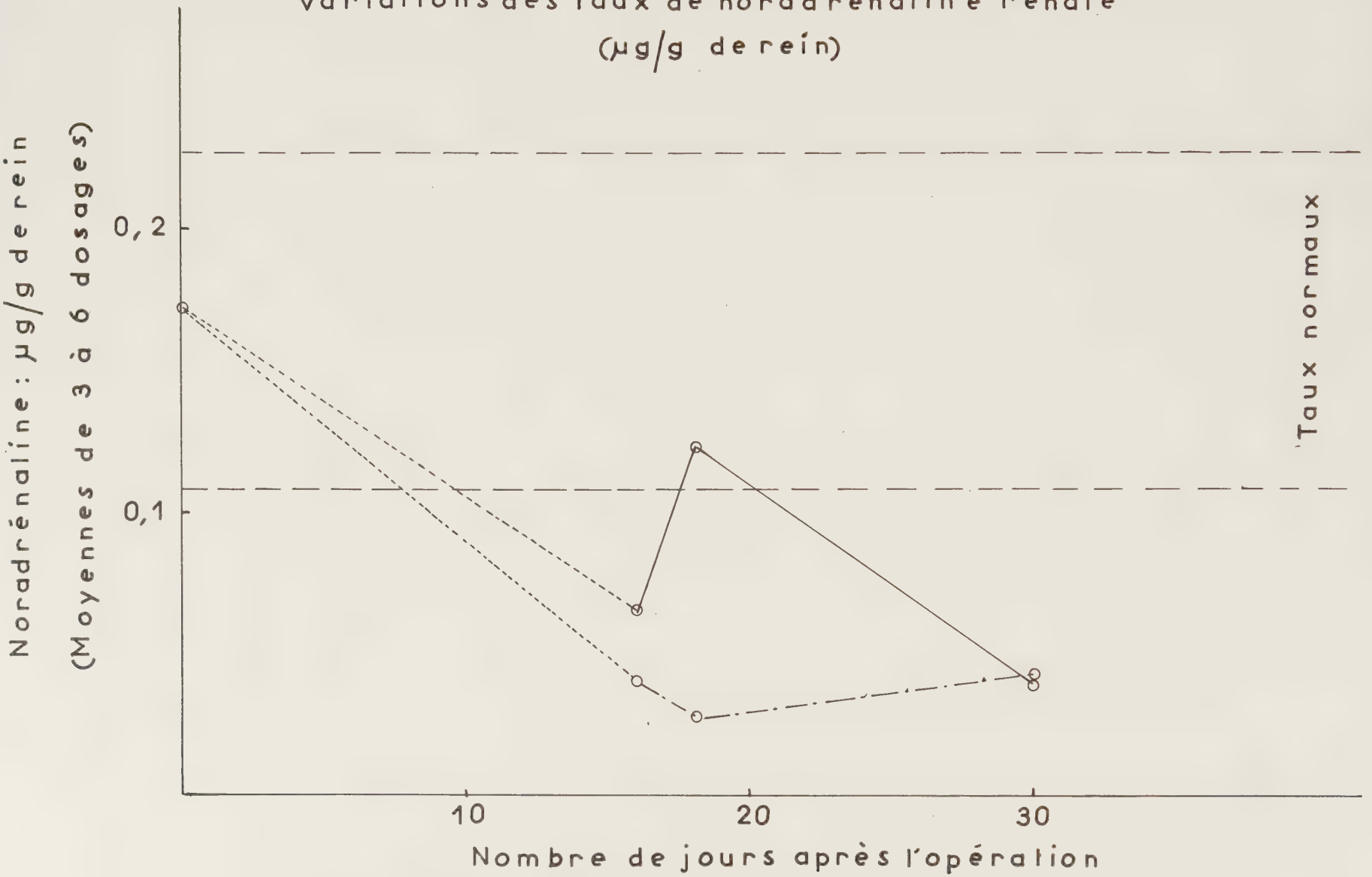


Fig. 8 : GOLDBLATT BILATERAUX

Variations des taux de noradrénaline rénale

(µg/g de rein)



LA RENINE

I. ORIGINE DE LA RENINE :

GOORMAGHTIGH (55,56) fut un des premiers à suggérer que l'appareil juxtaglomérulaire était le lieu de production de la rénine. Il montra que l'augmentation du contenu en rénine des reins ischémiques allait de pair avec une hypergranularité des cellules juxtaglomérulaires.

A. Histologie de l'appareil juxtaglomérulaire : (fig. 9)

L'appareil juxtaglomérulaire "est formé par la réunion, au pôle vasculaire du glomérule, des artérioles afférentes et efférentes, de la macula densa et du lacis situé entre ces éléments". (P.Y. HATT 75).

La structure de l'artériole afférente subit là, des modifications : les cellules musculaires lisses sont remplacées par des cellules d'aspect épithélioïde, à noyau arrondi et au cytoplasme chargé de grains de sécrétion. Diverses colorations, notamment celle de BOWIE, permettent de visualiser ces grains de sécrétion et de déterminer ainsi "l'index de granularité" proposé par HARTROFT (73).

L'absence de limitante élastique interne, entraîne un contact étroit avec l'endothélium et le sang circulant.

La macula densa est un segment différencié du néphron ou plus précisément du tube contourné distal qui, à son niveau, s'arrime au pôle vasculaire du glomérule dont il est issu.

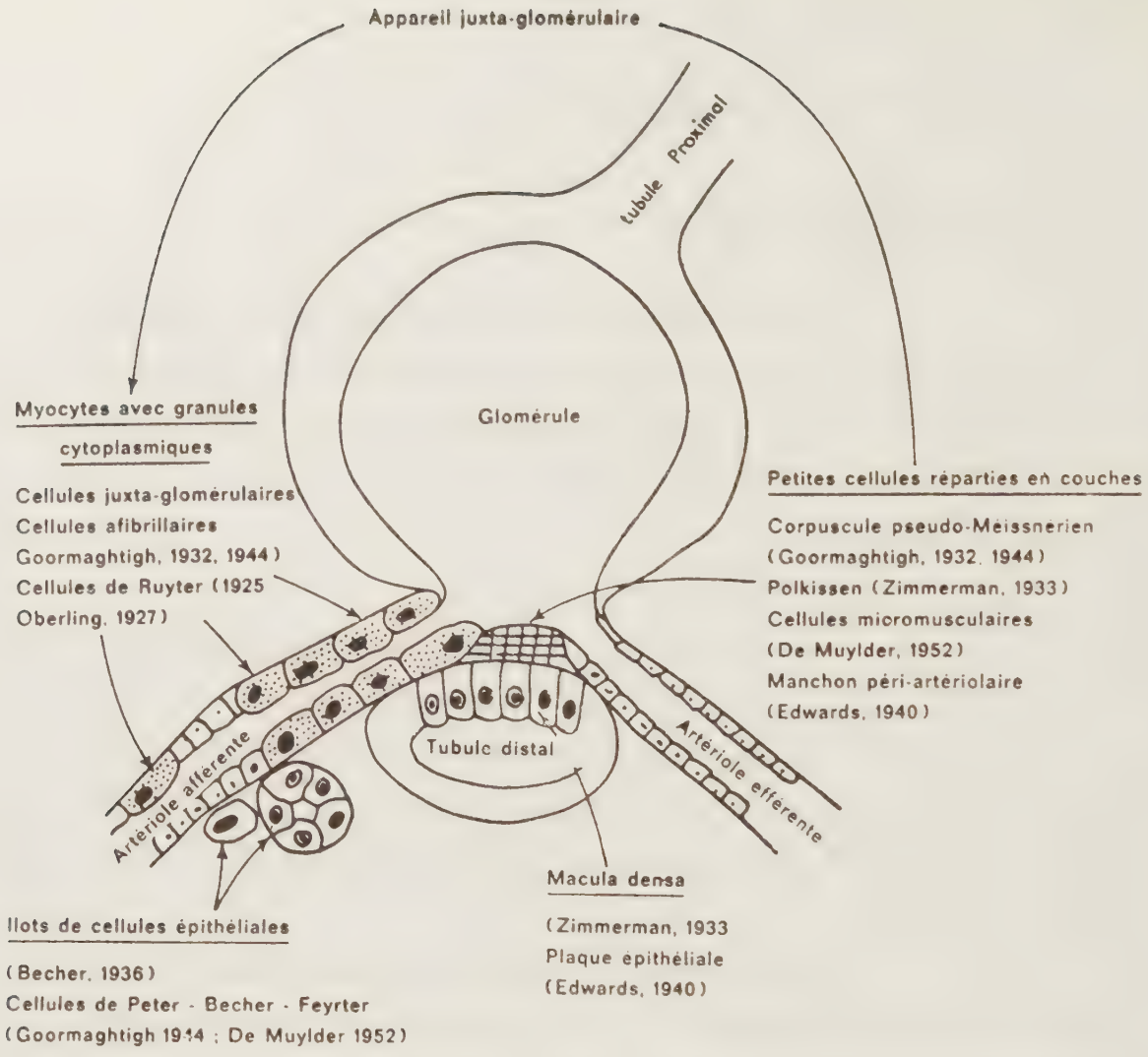


Fig.9. D'après COOK (Réf. 27 p. 251).

L'épithélium y est constitué de cellules étroites et hautes ; les espaces intercellulaires importants permettent des contacts étroits entre le filtrat urinaire et le "lacis".

Le "Polkissen" de ZIMMERMANN (160) se trouve entre les artérioles, le glomérule et la macula densa. Il est constitué d'un réseau de membranes basales enserrant des cellules indifférenciées,

auquel OBERLING et HATT (75,111) ont donné le nom de "lacis".

B. Origine de la rénine :

Il existe un parallèlisme constant entre le degré de granulation des cellules juxtaglomérulaires d'un rein et la quantité de rénine que l'on peut y doser (63,65,72,147,154). On en a conclu que les granules des cellules juxtaglomérulaires sont le lieu de production de la rénine. Diverses expériences semblent le prouver. COOK et PICKERING (28) ont pu isoler des glomérules et montrer, après microdissection, que leur pôle vasculaire seul, contient de la rénine. Ultérieurement COOK (27) a montré après ultracentrifugation, que la rénine ne se trouve que dans la couche de sédimentation contenant les granules des cellules juxtaglomérulaires. D'autre part, des anticorps antirénine, marqués à la fluoréscéine, se fixent électivement sur ces mêmes granules (HARTROFT 43,74). Enfin PAGE (124), a pu étudier au microscope électronique, des cellules juxtaglomérulaires humaines cultivées in vitro ; il y retrouve des granules prenant la coloration de BOWIE et fixant électivement des anticorps antirénine.

La rénine semble donc bien formée au niveau des cellules juxtaglomérulaires de l'artériole afférente.

La macula densa a un rôle encore mal connu ; l'activité de la glucose - 6 - phosphate - déshydrogénase, qui s'y trouve en quantité importante, est proportionnelle à la granularité des cellules épithélioïdes juxtaglomérulaires et au contenu en rénine du rein (64,80).

Selon BING (5,6) 50 à 60 % au moins de la rénine de l'appareil juxtaglomérulaire seraient localisés dans la macula densa.

Il suppose que la rénine est formée dans la macula densa, puis stockée dans les granules des cellules juxtaglomérulaires avant d'être sécrétée. Les données de BING n'ont pas été confirmées.

II. NATURE DE LA RENINE.

A. Historique :

La nature de la rénine a été élucidée par deux groupes de chercheurs : celui de Buenos-Aires avec BRAUN-MENENDEZ, FASCIOLO, LELOIR et MUNOZ, élèves de HOUSSAY et celui de Cleveland avec PAGE et HELMER.

En 1937, HOUSSAY et FASCIOLO (83,84) mettent en évidence dans le sang veineux de reins ischémiques de chiens, une substance vaso-constrictive ayant les caractères de la rénine décrite par TIGERSTEDT et BERGMAN. Mais ils extraient également de ce sang une autre substance vasopressive différente de la rénine, par sa durée d'action et ses propriétés physicochimiques ; les auteurs montrent que cette substance pressive peut être obtenue in vitro par incubation d'extrait de cortex rénal avec du plasma ; ils nomment cette substance "hypertensine".

En 1940, LELOIR et coll. (97) suggèrent que la rénine est une enzyme qui agit sur un substrat plasmatique "l'hypertensinogène" pour donner la substance pressive "l'hypertensine".

Parallèlement l'équipe de PAGE montre dès 1938 (94) que la rénine perfusée dans l'oreille de lapin avec du liquide de RINGER n'a pas d'action ; l'addition de plasma restaure son activité vasoconstrictive.

En 1939 PAGE (113) conclue que la rénine est une enzyme qui n'a d'action vasoconstrictive qu'en présence de plasma et nomme "rénin-activator" la substance plasmatique indispensable à l'action de la rénine. Etudiant in vitro l'action de la rénine sur le plasma, PAGE et HELMER (114,115) découvrent une substance pressive qui diffère de la rénine : elle est stable à la chaleur ; ils la nomment "angiotonin". Ainsi les deux équipes de PAGE et HELMER aux Etats Unis et BRAUN-MENENDEZ, FASCIOLO, LELOIR en Argentine arrivent aux mêmes conclusions :

Rénine + renin activator -→ angiotonin (PAGE-HELMER)

Rénine + hypertensinogène -→ Hypertensine (BRAUN-MENENDEZ etcoll.)

En 1943 PAGE et coll. (115) substituent au terme de "renin-activator" celui de "renin-substrat". En 1958, dans une publication commune, BRAUN-MENENDEZ et PAGE (12) proposent d'employer dorénavant, les termes d'"angiotensine" pour la substance pressive "angiotensinogène", pour le substrat plasmatique et "angiotensinase" pour tout enzyme susceptible de dégrader l'angiotensine. Depuis, la biochimie du système rénine-angiotensine a fait l'objet de nombreux travaux. Le schéma suivant résume les données actuelles.

RENINE (enzyme) + ANGIOTENSINOGENE (substrat) ⟶ ANGIOTENSINE I (décapeptide)

ANGIOTENSINE I (décapeptide) + Enzyme de conversion plasmatique —ClNa→ ANGIOTENSINE II (octapeptide)

ANGIOTENSINE II + ANGIOTENSINASES ⟶ Chaînons inactifs d'amino-acides

B. Propriétés chimiques.

La rénine n'a pu encore être obtenue sous forme chimiquement pure. C'est une protéine de faible poids moléculaire.

- Stabilité :

En poudre elle est stable pendant plus d'un an.

En solution dans l'eau elle perd de son activité, d'autant plus vite qu'elle a été plus purifiée (KATZ et GOLDBLATT 90). Elle est plus stable en solution dans du chlorure de sodium à 1 % et ne se dégrade pas à pH 4 au congélateur ; elle perd par contre toute activité en deux semaines à pH 10 (PICKERING et PRINZMETAL 121). La rénine est thermolabile : une température supérieure à 56° la détruit rapidement (HELMER et PAGE 78).

- Agents précipitants :

La rénine est précipitée des solutions aqueuses par addition de sulfate d'ammonium à la concentration de 1,4 à 2,6 molaire à pH 6 (KATZ et GOLDBLATT 90). L'alcool et l'acétone la précipitent également de ses solutions aqueuses.

- Réactions :

La rénine préparée par COLLINGS et coll. (24) donne la réaction du BIURET, (liaison peptidique) , la réaction de Millon (tyrosine-phénols), la réaction xanthoprotéique (noyau benzénique).

III. L'ANGIOTENSINOGENE :

C'est une protéine plasmatique qui migre à l'électrophorèse avec les alpha 2 - globulines (39,57,136). De sa structure, on ne connait que les 14 acides aminés scindés par action de la trypsine (136) ; l'incubation de ce tétradécapeptide avec la rénine produit de l'angiotensine (136,137,138). La séquence du tétradécapeptide est la suivante :

H - Asp.-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH

↑ rénine

La rénine rompt la liaison Leucine-Leucine pour donner l'angiotensine I.

Stabilité :

Relativement stable à la chaleur l'angiotensinogène ne se dégrade pas en 1 heure à 50° C.

Il est dénaturé par un chauffage à 60°C pendant 15 minutes. A 4° il se conserve pendant des mois.

Spécificité :

L'angiotensinogène possède une spécificité zoologique : la rénine de porc agit sur l'angiotensinogène de boeuf, cheval chien ou porc, mais n'agit pas sur l'angiotensinogène humain. (47,99). La rénine humaine a une action sur l'angiotensinogène de boeuf et de cheval (110).

L'angiotensinogène a pour origine le foie. Dans le sang il est présent en quantités diminuées en cas d'insuffisance hépatique,

en quantités élevées en cas d'insuffisance rénale (76, 77) ou après néphrectomie bilatérale. Sinon les taux sanguins semblent montrer peu de variations.

IV. L'ENZYME DE CONVERSION :

L'enzyme de conversion est mal connu. C'est une protéine non dialysable, hydrolysant l'angiotensine I, un décapeptide, en un octapeptide vasopresseur, l'angiotensine II.
SKEGGS a montré que son action nécessite la présence de ClNa(137).

V. L'ANGIOTENSINE.

L'angiotensine II est l'agent vasopresseur du système rénine-angiotensine.

A. Structure :

On connaît maintenant la séquence des acides aminés de plusieurs angiotensines animales.
ELLIOT et PEART (45) ont déterminé la composition de l'angiotensine I de boeuf.
La formule est la suivante :

H-Asp.-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe-His-Leu-OH

Les angiotensines I de cheval et de porc diffèrent de l'angiotensine de boeuf par la présence en position 5 d'une isoleucine à la place de la valine ; leur séquence est la suivante :

H-Asp.-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe-His-Leu-OH

Plus récemment ARAKAWA au Japon a étudié l'angiotensine humaine et montré que sa séquence est identique à celle de l'angiotensine de cheval et de porc.
Le "converting enzyme" rompt le pont phényl-Histidyl du décapeptide donnant :

- un dipeptide : Histidyl - Leucine
- l'octapeptide ou angiotensine II.

BUMPUS, SCHWARTZ et PAGE (19, 20) ont réalisé la synthèse de l'isoleucyl - 5 - angiotensine II, SCHWYZER et coll. (134) celle de la valyl - 5-angiotensine II.

B. Propriétés chimiques :

- solubilité : l'angiotensine est soluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'alcool à 96 % et l'acétone ; elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole (115).

- stabilité : l'angiotensine est thermostable ; à pH 7 elle est stable à 100° C pendant plus de 7 heures. Elle n'est pas détruite par ébullition pendant 1 h à pH 1 mais elle est rapidement détruite à pH 10 (115).
Incubée avec la trypsine, la pepsine ou l'angiotensinase, l'angiotensine perd toute activité.

VI. LES ANGIOTENSINASES.

La plupart des viscères contiennent des enzymes capables de détruire l'angiotensine ; KLAUS et BIRON (92) notent que

l'activité angiotensinasique du serum suit les alpha 1 globulines. BUMPUS (18) reconnait deux types d'angiotensinases plasmatiques :

- l'une dont le pH optimum est de 7,5 et qui est inhibée par de l'éthylenediamine tétraacétate (EDTA)
- l'autre a un pH optimum de 5,5 et est inhibée par le diisopropylfluorophosphate (DFP)

VII. ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DE LA RENINE ET DE L'ANGIOTENSINE.

A. Action pressive :

a) Rénine : l'injection intra-veineuse de rénine provoque une augmentation de la pression artérielle en 15 à 30 secondes. L'élévation est progressive. La hauteur de la courbe et la durée de l'élévation tensionnelle sont proportionnelles à la dose injectée. Le retour à la pression normale est lent (15 à 30 mn) et n'est pas suivi d'hypotension. Des injections répétées à intervalles rapprochés de la même dose de rénine provoquent une réponse pressive à chaque fois diminuée : c'est le phénomène de tachyphylaxie.

b) Angiotensine : La réponse pressive à l'injection d'angiotensine est plus rapide et moins durable que celle provoquée par la rénine.

L'injection intraveineuse d'angiotensine provoque une augmentation pressive, maximale en 15 à 20 secondes, mais fugace (3 minutes environ), sans hypotension secondaire (Fig. 10). L'augmentation pressive et la durée de l'élévation tensionnelle sont

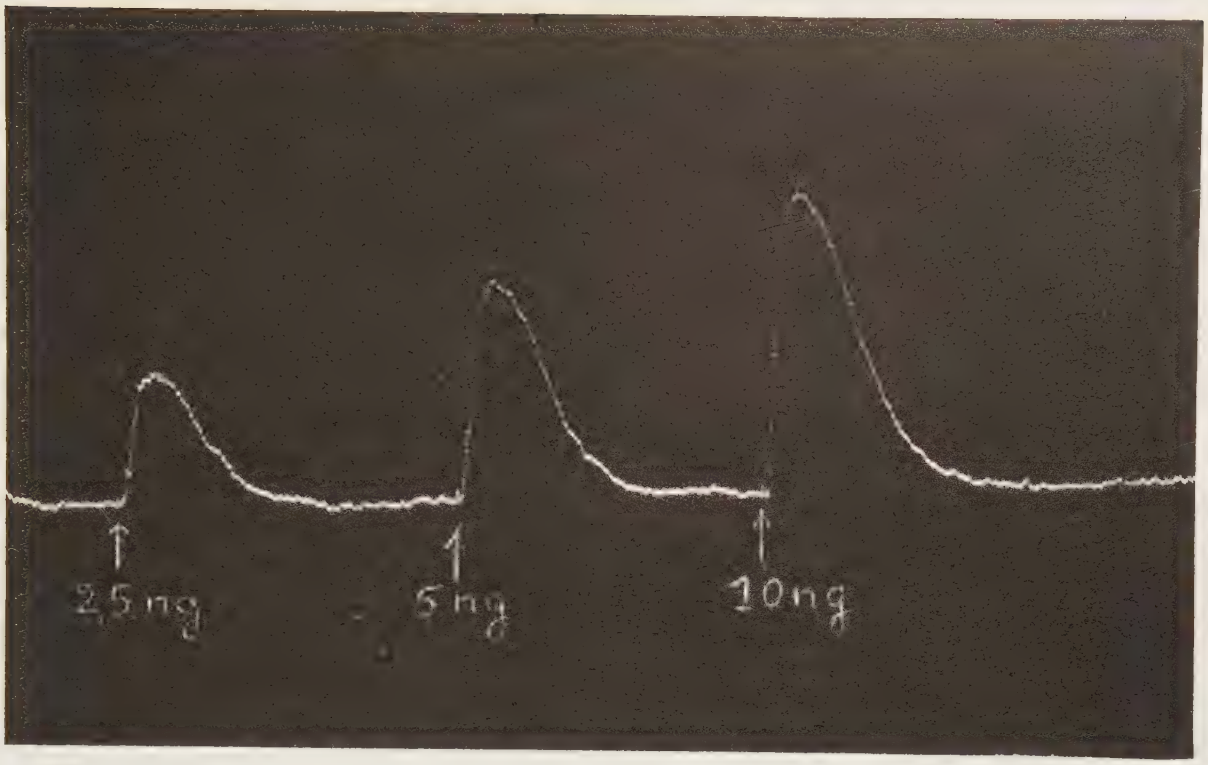


FIGURE 10 .

Réponse pressive à l'injection de 2,5 - 5 et 10 nanogrammes d'angiotensine chez le rat.

directement proportionnelles à la dose injectée pour BRAUN-MENENDEZ (10) et proportionnelles au logarithme de la dose selon PICKERING (34).

En perfusion continue même très prolongée (3 - 4 mois) l'angiotensine permet de maintenir une hypertension artérielle stable (7, 16).

B. Contrôle de la sécrétion d'aldostérone :

Dès 1951, avant même que ne fût connue

l'aldostérone, DEANE (33) avait noté que l'injection d'extraits de rein provoque un élargissement de la zone glomérulée de la cortico-surrénale du rat. En 1958, GROSS (63) montre, chez le même animal, qu'un surdosage d'aldostérone ou de sel entraîne la disparition de la rénine du parenchyme rénal, et de la glucose - 6 - phosphate-déshydrogénase de la macula densa.

Ces travaux sont corroborés par les études de DAVIS (30, 31, 32) qui montre chez le chien :

- que la néphrectomie bilatérale supprime ou réduit l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone que provoquent normalement une saignée, une déplétion sodique ou la constriction intrathoracique de la veine cave inférieure.

- que la constriction de l'aorte, à condition qu'elle soit réalisée au dessus des artères rénales, stimule la sécrétion de l'aldostérone ;

- que l'injection d'angiotensine stimule la sécrétion d'aldostérone.

Chez l'homme normal SCHWARTZ et coll. (Fig. 11) (129, 130, 131) ainsi que GENEST montrent que la perfusion intraveineuse d'angiotensine, même à doses non pressives, provoque une augmentation de la sécrétion de l'aldostérone. L'augmentation de la sécrétion d'aldostérone induite par l'orthostatisme, par la saignée et la déplétion sodique coincide avec une élévation de l'activité rénine du plasma.

Il est admis que la sécrétion de l'aldostérone se trouve sous le contrôle de l'angiotensine plasmatique. Cependant,

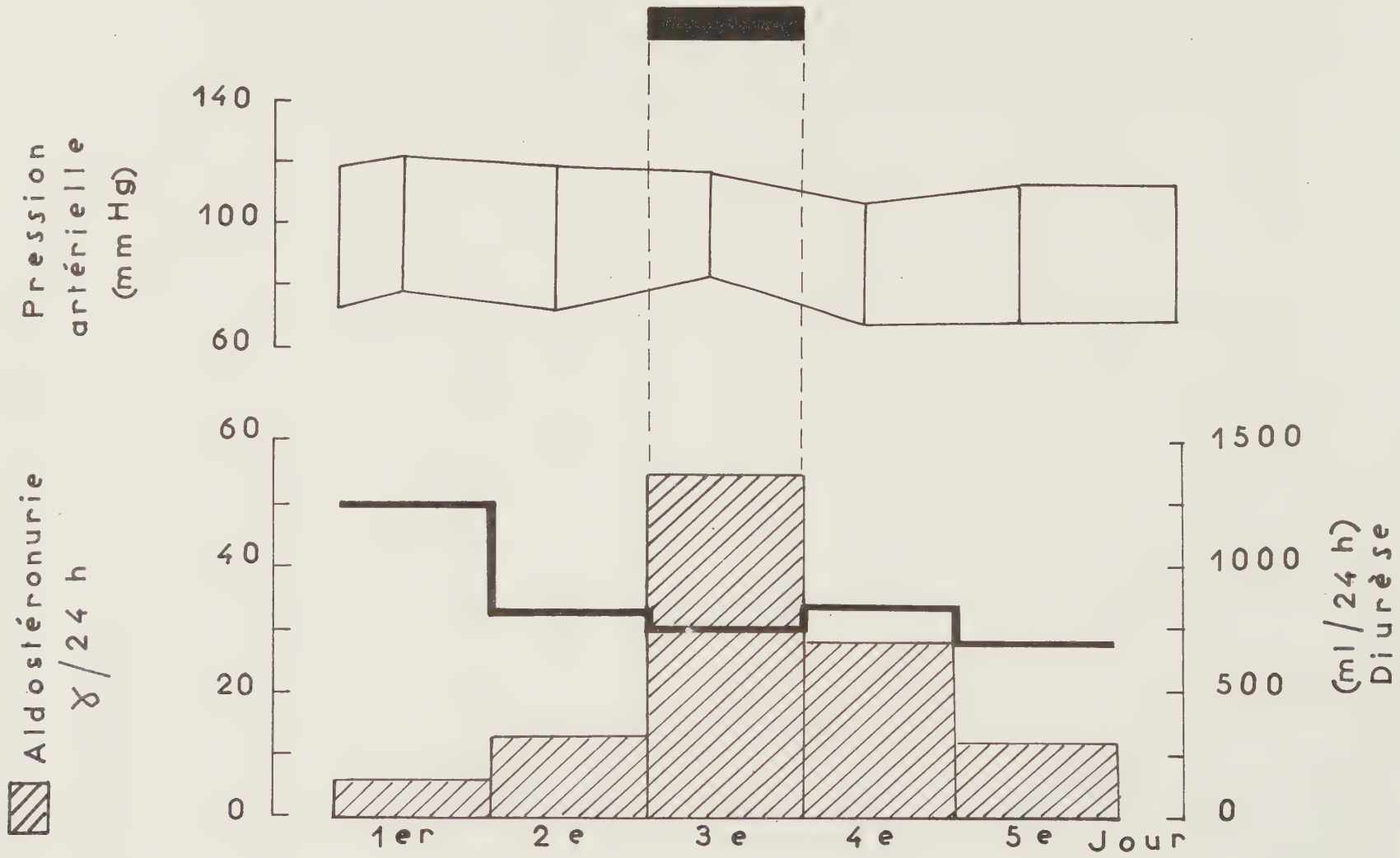


Fig. 11 : VARIATIONS DE L'ALDOSTÉRONURIE APRÈS PERFUSION D'ANGIOTENSINE

il n'est pas exclu que l'ACTH ou les ions Na^+ et K^+ ne participent pas accessoirement à sa régulation.

DOSAGE DE LA RENINE

I. Définition des unités :

Jusqu'en 1940, le dosage de la rénine est effectué au moyen de techniques simples : il consiste à injecter directement à un animal l'extrait rénal ou le plasma à étudier.

- PICKERING et PRINZMETAL en 1938 (121) faisant l'injection au lapin, définissent une unité-rénine : c'est la quantité de substance qui, injectée dans l'oreille du lapin produit une augmentation de la pression artérielle de 20 à 30 mm Hg.

- SWINGLE, TAYLOR, COLLINGS et HAYS (143) considèrent comme unité la quantité susceptible de produire chez le chien une élévation de tension de 40 mm Hg.

- GOLDBLATT, KATZ, LEWIS et RICHARDSON définissent en 1943 "the dog unit" (54) : c'est la quantité de rénine qui, injectée au chien non anesthésié, élève en 3 minutes sa pression artérielle de 30 à 45 mm Hg.

HAAS et GOLDBLATT définissent de même par la suite (69) " the dog-unit" d'angiotensine comme la dose qui, injectée en IV au chien, élève sa pression artérielle de 30 mmHg en 1 minute.

- Equivalences actuelles :

HAAS et GOLDBLATT ont depuis lors (69) déterminé l'équivalence entre leur "dog-unit" d'angiotensine humaine et l'angioten-

sine de boeuf synthétique ou Hypertensine Ciba : ils ont établi que 1 microgramme d'Hypertensine Ciba équivaut à trois "dog-units" d'angiotensine humaine. Actuellement les unités-angiotensine ne présentent plus d'intérêt car on dispose d'angiotensine synthétique qui constitue une référence précise. Mais le problème reste entier en ce qui concerne les unités-rénine car les techniques de dosage utilisées déterminent, dans des conditions arbitraires, l'angiotensine libérée par la rénine.

Aussi les activités-rénine décrites dans la littérature ne peuvent-elles être superposées d'une technique à l'autre, ni même pour une même technique, d'un laboratoire à l'autre car des modifications, même minimes, des conditions d'incubation ou d'extraction peuvent entraîner des variations notables.

II. Dosage de la rénine dans le parenchyme rénal.

Les techniques comportant l'injection directe du produit a étudier présentent des inconvénients :

- absence de spécificité et de sensibilité
- tachyphylaxie à la suite d'injections répétées.

Aussi le dosage de la rénine s'est-il trouvé amélioré lorsqu'on lui a substitué le dosage de l'angiotensine que la rénine est capable de libérer in vitro dans des conditions déterminées.

A. Dosage dans le parenchyme rénal du rat :

Ce dosage n'exige que des techniques peu élaborées étant donnés les taux importants de rénine existant dans le rein de rat : Nous avons utilisé la technique de SCHAFFENBURG (127) : un simple

broyage du rein total dans 2 ml de sérum physiologique ; après centrifugation l'extrait rénal est décanté ; on incube alors 0,06 ml de cet extrait avec 1,5 ml de plasma de rat néphrectomisé 24 h auparavant (et contenant donc uniquement le substrat) pendant 10 minutes à 37° ; la réaction angiotensinogène - rénine est ensuite bloquée et par l'addition de 0,05 ml de HCl N qui précipite les protéines et par un chauffage de 5 minutes à 100° C ; on refroidit enfin rapidement à 0° et on centrifuge. Le surnageant est prêt à être dosé biologiquement. Voici les taux de rénine trouvés dans les reins de rats normaux :

rénine : µg/ g tissu	
30	38
40	23
27	41
30	32
23	32
23	23
25	25
25	40

Moyenne = 29,6 ± 6,7µg/g rein

B. Dosage dans le parenchyme rénal du lapin :

Nous avons effectué quelques dosages dans le parenchyme rénal de lapin en utilisant la même technique que pour le parenchyme de rat, prenant soin cependant de n'utiliser que la partie corticale du rein. L'extrait rénal obtenu est incubé avec du plasma de lapin. Voici nos résultats :

113 µg/g rein
93 "
47 "
48 "
41 "

C. Dosage dans le parenchyme rénal humain.

Le rein humain renferme, un taux de rénine plus faible que celui des autres espèces animales ; aussi le dosage de la rénine nécessite-t-il une technique d'extraction plus fine et une purification plus complexe. Nous avons dans ce but utilisé la technique de HAAS et GOLDBLATT (68) qui comporte une précipitation de la rénine par le sulfate d'ammonium après élimination préalable d'un certain nombre de protéines inactives.

Voici le détail de cette technique :

On prélève la partie corticale du rein et on la broie finement dans de l'eau distillée à raison de 30 g dans 25 ml d'eau (à température de la pièce). Après agitation pendant 30 minutes et centrifugation, le surnageant est décanté et le résidu extrait à nouveau par de l'eau distillée. Les liquides surnageants sont réunis ; toutes les opérations sont désormais effectuées à 0° C. Le surnageant est acidifié à pH 2,8 par SO_4H_2 5N et additionné de chlorure de sodium de manière à obtenir une concentration de 0,8 M. On agite pendant 10 minutes et on centrifuge. Le liquide surnageant, qui contient la rénine, est recueilli ; on précipite la rénine au moyen de sulfate d'ammonium à la concentration de 2,5 M ; on agite pendant 10 minutes et on centrifuge. Le précipité est repris par 3 ml d'eau distillée. La solution est dialysée pendant une nuit contre de l'eau distillée pour éliminer les ions ammonium. Après centrifugation, 0,1 ml du surnageant qui renferme la rénine est incubé avec 1,5 ml de plasma humain pendant 10 minutes à 37°.

Le dosage de la rénine dans le parenchyme rénal humain nous a donné les résultats suivants :

Rénine : μg/g de rein

0,06
0,15
0,09
0,12
0,17
0,08
0,15
0,15

Moyenne = 0,12 ± 0,015 μg/g rein

HAAS et GOLDBLATT ont apporté depuis quelques modifications à leur technique : (69)

Ces modifications portent sur :

1. L'extraction de la rénine
2. La réaction rénine-substrat

1. Ils réalisent une purification plus poussée de la rénine : ils ajoutent à l'extrait rénal 10 % d'éthanol à 95 %, puis l'acide sulfurique et le chlorure de sodium comme précédemment. L'action conjointe de l'éthanol et de l'acide sulfurique entraîne une destruction de l'angiotensinase sans perte de rénine.

D'autre part, la précipitation de la rénine par du sulfate d'ammonium à concentration de 2,5 M est précédée d'une première précipitation par du sulfate d'ammonium à concentration de 1 M qui élimine des protéines rénales inactives.

2. Ils incubent leur rénine avec un substrat concentré et dépourvu d'angiotensinase ; il est préparé à partir de plasma humain.

L'angiotensinase est inactivée par addition d'EDTA et de soude.

La technique de HAAS et GOLDBLATT permet le dosage de la rénine dans 0,05 g de parenchyme rénal ; elle n'est cependant pas assez sensible pour permettre le dosage de la rénine plasmatique.

III. Dosage de la rénine plasmatique.

Les premiers dosages de rénine plasmatique furent effectués sur le sang de la veine rénale ; ils consistaient en l'injection directe du plasma à étudier.

Par la suite, la mise au point de techniques plus sensibles a permis de déterminer l'activité rénine dans le sang périphérique. Il s'agit en fait, du dosage de l'angiotensine que la rénine est capable de libérer in vitro, au cours d'une incubation réalisée dans des conditions bien déterminées de temps, de pH, de température.

L'élimination de l'angiotensinase qui attaque l'angiotensine dès sa formation pose des problèmes ardus. Dans les diverses techniques proposées elle est, soit éliminée, soit rendue incapable d'agir. Les nombreuses techniques proposées peuvent se classer ainsi :

a) technique indirecte (LELOIR)
b) techniques avec incubation de substrat et rénine purifiés (LEVER)
c) techniques avec incubation directe du plasma à étudier (BUMPUS, BOUCHER).

A. LELOIR : technique indirecte : (97)

Après avoir décrit une technique dans laquelle l'angiotensinase était détruite par acidification du plasma (98) LELOIR

et coll. ont préconisé une technique indirecte permettant de négliger le rôle de l'angiotensinase. Elle consiste à mesurer la quantité d'angiotensinogène qui disparaît sous l'action de la rénine. La rénine, c'est-à-dire le plasma humain, est incubée avec de l'angiotensinogène de boeuf sur lequel agit la rénine humaine. Après une première incubation, le milieu est additionné de rénine de porc en excès qui ne réagit qu'avec l'angiotensinogène de boeuf, à l'exclusion de l'angiotensinogène humain. Après une deuxième incubation, on dose l'angiotensine formée ; cette quantité d'angiotensine est moindre que celle formée dans un milieu identique et ayant subi les mêmes manipulations, hormis la première incubation ; la différence est proportionnelle à la quantité de rénine que l'on veut déterminer. Cette technique sensible à l'inconvénient de nécessiter deux incubations et un témoin.

B. Technique de LEVER, ROBERTSON et TREE : (99)

La technique de LEVER comporte une extraction et purification de la rénine et de l'angiotensinogène que l'on incube ensuite.

Le substrat est préparé à partir de sang de boeuf dont on élimine l'angiotensinase par acidification ; la rénine est extraite du plasma par chromatographie sur DEAE-cellulose ; elle est ensuite incubée avec un excès de substrat ; une aliquote du mélange d'incubation est prélevée à intervalles réguliers afin de suivre la cinétique de la réaction ; l'angiotensine formée est dosée biologiquement chez le rat. Cette technique a l'inconvénient d'être longue et délicate. D'autre part, les récupérations de 30 % rapportées par les auteurs montrent les limites de cette technique particulièrement spécifique.

C. Incubation directe du plasma à étudier :

Plusieurs auteurs ont proposé des techniques simples consistant en l'incubation directe du plasma ; l'angiotensine formée résulte de l'action de la rénine sur le substrat contenu dans le plasma étudié : ces techniques permettent de mesurer, in vitro, la rénine formée dans des conditions proches de celles qui existent in vivo.

Technique de BUMPUS : (119)

Avant l'incubation le plasma est dialysé contre une solution d'EDTA ; l'activité angiotensinasique est ainsi supprimée

Technique de BOUCHER (9) :

C'est la technique que nous avons utilisée au cours de ce travail en y apportant toutefois quelques modifications dont nous discuterons l'importance.

a) Principe : cette technique consiste à incuber directement le plasma à étudier dans des conditions déterminées de pH, de temps, de température. L'angiotensine formée est aussitôt soustraite à l'action des angiotensinases par adsorption sur une résine échangeuse d'ions ajoutée au milieu d'incubation.

b) Description de la technique ; telle que nous l'effectuons :

- Réactifs utilisés et matériel :

- Acide chlorhydrique Merck
- Soude "
- Acétate d'ammonium "

- EDTA : Merck (Titriplex III)
- DFP : K and K Laboratories Inc. Plainview. New-York
- Ammoniaque Merck
- Diéthylamine "
- Angiotensine : Val 5 angiotensine II Asp.βAmide Synthétique = Hypertensine Ciba.
- Dowex : 50 W X 2 100-200 mesh (Fluka)

On utilise pour la chromatographie une colonne de verre de 1 cm de diamètre et de 10 cm de hauteur.

L'eau utilisée au cours du dosage et pour la préparation des réactifs est de l'eau déminéralisée, bidistillée.

- Prélèvements sanguins :

Le sang est recueilli dans un tube de verre renfermant 2 ml d'une solution d'EDTA à 3,8 % (pH 6,5), qui agit comme anticoagulant et comme inhibiteur de l'angiotensinase. Le tube est aussitôt bouché, placé dans un bain de glace et centrifugé aussi rapidement que possible. Chez le rat, le sang est prélevé par décapitation rapide, chez l'homme par ponction au pli du coude après plusieurs heures de decubitus.

- Etape chimique :

Préparation du Dowex : Avant d'être utilisé le Dowex est traité par les réactifs suivants :

sur 50 g de Dowex on passe lentement :

- Na OH 4 N : 2 l
- Eau déminéralisée bidistillée jusqu'à pH égal à celui de l'eau

- HCl 2N : 2 l
- Eau jusqu'à pH égal à celui de l'eau
- Tampon acétate d'ammonium 0,2 N pH 6 jusqu'à ce que le pH de l'éluat soit de 6.

Le Dowex ainsi préparé est conservé en suspension dans du tampon acétate d'ammonium.

Dosage : étape chimique :

Le plasma à étudier est décongelé : après filtration sur laine de verre son pH est amené à 5,5 avec de l'HCl N.
10 ml de plasma filtré sont introduits dans un Erlenmeyer siliconé contenant 4 ml de Dowex. Le mélange est additionné de 2 gouttes d'une solution au 1/20 de di-isopropyl fluorophosphate dans de l'alcool isopropylique. Constamment agité il est incubé pendant 3 heures à 37°C; le mélange est ensuite transféré dans une colonne de 1 cm de diamètre et 10 cm de hauteur contenant déjà 1 ml de Dowex. On lave avec 15 ml de tampon acétate d'ammonium (pH 6), puis 15 ml d'eau déminéralisée bidistillée, que l'on rejette. L'angiotensine est ensuite éluée au moyen de 20 ml de diéthylamine 0,1 N, puis 20 ml d'ammoniaque 0,2 N. L'éluat est recueilli dans un ballon siliconé contenant quelques gouttes d'acide acétique concentré. On contrôle le pH, qui doit rester acide, par addition de 2 gouttes de bleu de bromothymol 0,05 % et 2 gouttes de rouge de phénol 0,05 %. On ajoute 5 mg de glycocolle dissout dans 1 ml de serum physiologique ; l'éluat est ensuite évaporé sous vide à température inférieure à 50° C. ; il est nécessaire de faire six évaporations avec entre chacune d'elles, une reprise à l'éthanol bidistillé à 80 % ; l'acétate d'ammonium est ainsi éliminé. Seules les deux dernières évaporations sont poursuivies jusqu'à siccité ; les quatre

premières sont interrompues avant et le résidu concentré repris avec 2 ml d'éthanol à 80 %.

Après la dernière évaporation, le résidu sec est dissout dans 1 ml d'éthanol bidistillé à 20 % en vue du dosage biologique.

Etape biologique :

Le dosage biologique est réalisé chez le rat de 150 g, néphrectomisé 24 heures auparavant et anesthésié à l'uréthane (1,4g/kg en intra-péritonéale).

La pression artérielle est mesurée au niveau d'une artère carotide par méthode sanglante. L'animal est trachéotomisé.

Le produit à tester est injecté dans une veine jugulaire et son action pressive est comparée à celle d'une solution d'angiotensine synthétique Ciba. Les doses étalon utilisées sont 2,5 ng , 5 ng et 10 ng.

Chaque dosage est fait sur deux rats. Tout animal qui donne, pour 5 ng d'angiotensine, une réponse pressive inférieure à 15 mm Hg est éliminé. L'activité de la rénine plasmatique est exprimée en nanogrammes d'angiotensine II libérée par 10 ml de plasma au cours d'une incubation de 3 heures à 37°.

Importance de la néphrectomie :

L'emploi d'animaux néphrectomisés pour le dosage biologique s'impose : l'anesthésie est meilleure et plus prolongée, la ligne tensionnelle de base plus stable. Mais l'avantage essentiel réside dans la sensibilité plus grande du rat néphrectomisé à l'angiotensine. Ce fait noté déjà par TIGERSTEDT et BERGMAN en 1898 (146) a été confirmé par de nombreux auteurs : PAGE (117), BRAUN-MENENDEZ (11) GROSS (67), HAAS et GOLDBLATT (70).

Qu'elle soit due à la disparition de la rénine plasmatique, (11,66) à l'augmentation de l'angiotensinogène plasmatique, (26-17) ou à la diminution de l'activité angiotensinasique, (26,37) cette hypersensibilité s'installe dès la 2ème heure après la néphrectomie et atteint déjà son maximum au bout de 4 heures comme l'a montré Madame Desaulles (36).

c. Modifications apportées à la technique de BOUCHER.

Nos modifications portent sur plusieurs points :

- Préparation du Dowex :

Boucher prescrit pour la préparation du Dowex des quantités de réactifs nettement inférieures à celles que nous utilisons. Il nous semble important, afin de donner à la rénine sa capacité d'échange maximale, de la laver avec des quantités importantes de NaOH et HCl et de faire avant chaque réactif, un lavage à l'eau, abondant, afin d'éliminer parfaitement le réactif précédent.

- Addition d'un inhibiteur de l'angiotensinase.

L'addition de di-isopropylfluorophosphate a été préconisée par BUMPUS. Le DFP bloque en effet l'action de l'angiotensinase mais n'affecte en rien la réaction rénine-substrat (119).

- Elution :

Suivant les lots de Dowex les quantités de diéthylamine et d'ammoniaque nécessaires à l'élution complète de l'angiotensine peuvent

varier. Pour chaque lot de Dowex, nous faisons des essais de récupération avec élution fractionnée afin de déterminer la quantité d'éluant nécessaire. Une élution avec 20 ml de diéthylamine puis 20 ml de NH_4OH est en général suffisante.

- Le séchage.

Le séchage de l'éluat est une étape importante ; il est souvent la cause de pertes notables dues soit à la fixation de l'angiotensine sur les parois, soit à sa dégradation.

Il doit être suffisamment poussé pour assurer l'élimination complète de l'acétate d'ammonium, hypotenseur.

Le séchage, fait dans les conditions décrites par BOUCHER, avec évaporation complète à six reprises s'est avéré dangereux ; il abaisse en effet nos récupérations à moins de 50 %.

Le séchage partiel par contre n'entraîne pas de destruction de l'angiotensine.

- Addition de glycocolle :

Nous avons également pu montrer que le glycocolle ajouté à l'éluat avant l'évaporation entraîne une protection certaine de l'angiotensine et prévient sa dégradation.

Le tableau suivant montre l'importance des conditions de séchage : nous avons fait des essais de récupération selon la technique de BOUCHER (pas de glycocolle - évaporation complète) et selon notre technique (addition de glycocolle - séchage partiel).

ESSAIS DE RECUPERATION

TECHNIQUE DE BOUCHER		NOTRE TECHNIQUE :	
Angiotensine ajoutée	Récupération	Angiotensine ajoutée	Récupération
200 ng	41 %	100 ng	90 %
200 ng	44 %	100 ng	90 %
200 ng	36 %	100 ng	83 %
400 ng	57 %	100 ng	85 %
4 µg	32 %	400 ng	76 %

- Problèmes des extraits hypotenseurs .

Certains extraits plasmatiques injectés au rat produisent une hypotension qui précède alors la réaction pressive.

Cette hypotension peut rendre le dosage impossible.

Elle peut être due à une mauvaise élimination de l'acétate d'ammonium lors du séchage. Mais il semble que certaines substances hypotensives, provenant du plasma, en soient autant responsables que les ions ammonium. Il faut noter d'autre part que cette hypotension s'attenue parfois lors d'injections successives et qu'elle peut varier d'un animal à l'autre. Il est donc important de répéter les injections chez un même animal et de faire le dosage chez deux animaux au moins.

BOUCHER et GENEST (8) ont préconisé, pour éliminer les substances hypotensives, de laver la colonne de Dowex avec

20 ml d'acide acétique à 10 % avant de pratiquer l'élution. Il ne nous a pas semblé nécessaire, dans les conditions expérimentales où nous opérons, de recourir à cet artifice.

d. Résultats :

La technique que nous venons de décrire nous a permis de déterminer la rénine plasmatique chez le rat (tabl. 6), le chien (tabl. 7) et l'homme (tabl. 8).

TABLEAU 6.

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE CHEZ LE RAT NORMAL.*

(Dosages faits sur 24 groupes de 5 rats)

30 ng/10 ml de plasma	59 ng/10 ml de plasma
25 "	30 "
30 "	30 "
35 "	47 "
62 "	38 "
47 "	19 "
32 "	33 "
35 "	63 "
45 "	27 "
25 "	40 "
36 "	36 "
62 "	42 "

Moyenne des 24 dosages : 38,6 $\pm$ 12,5 ng/10 ml

*Les résultats sont exprimés en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma provenant d'un pool de 5 sangs.

TABLEAU 7.

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE CHEZ LE CHIEN.*

25	ng/10 ml de plasma
50	"
25	"
22	"
20	"
25	"
30	"
42	"

Moyenne des 8 dosages = 29,9 $\pm$ 10,5 ng/10 ml

*Les résultats sont exprimés en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma

TABLEAU 8.

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE CHEZ L'HOMME NORMAL EN POSITION COUCHEE.*

20 ng/10 ml de plasma	36 ng/ 10 ml de plasma
35 "	25 "
30 "	32 "
29 "	35 "
46 "	21 "
28 "	54 "
12 "	30 "
20 "	19 "
25 "	33 "
30 "	30 "
35 "	21 "
23 "	38 "
36 "	15 "

Moyenne des 26 dosages = 29,1 ± 9,2 ng/10 ml

* Les dosages sont exprimés en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma.

REGULATION DE LA SECRETION DE LA RENINE

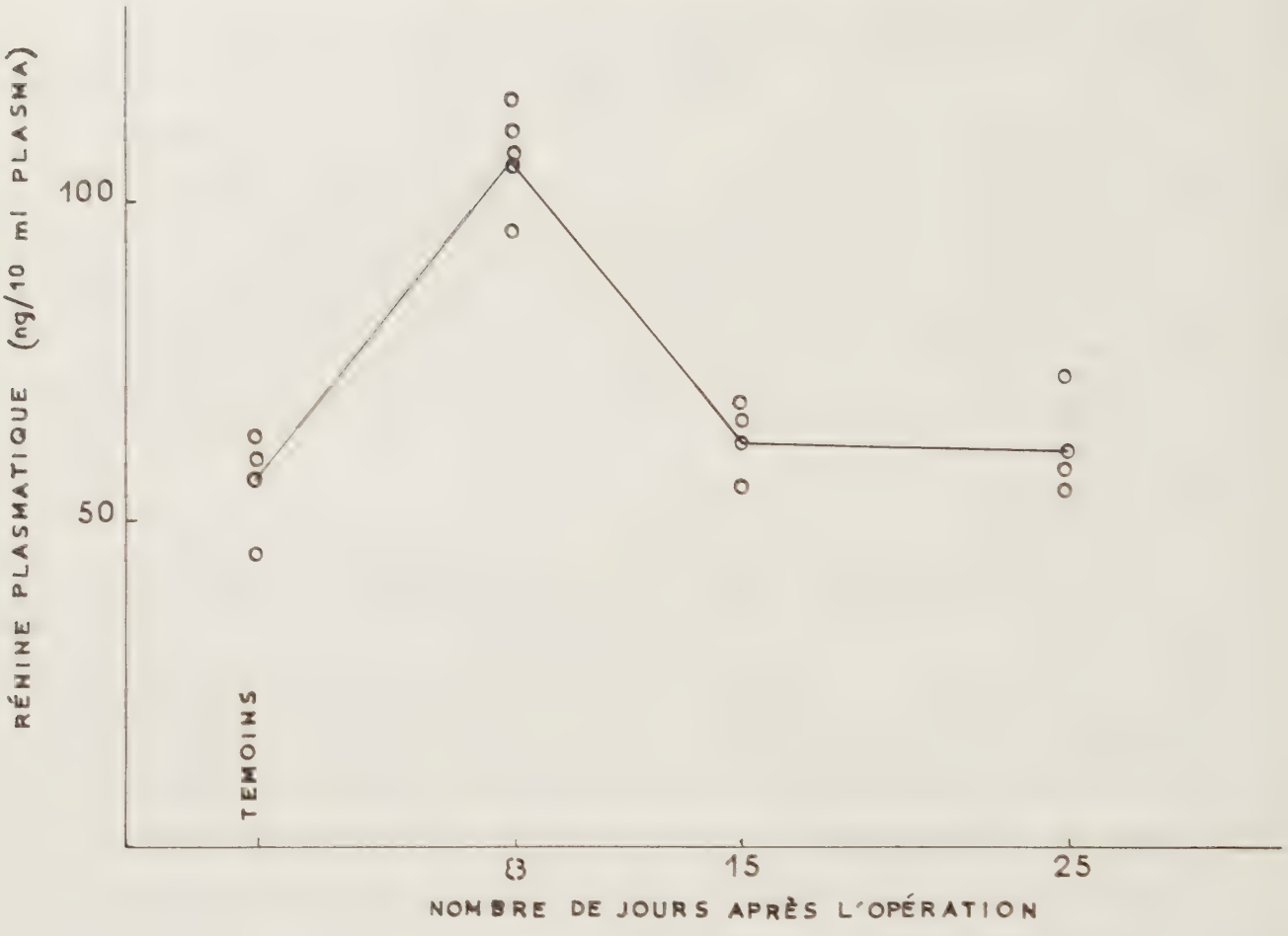
De multiples mécanismes peuvent être impliqués dans le contrôle de la sécrétion de rénine. Il semble néanmoins possible d'éliminer un contrôle nerveux ; pour TOBIAN (148) et TAQUINI (145) la dénervation rénale entraîne une certaine diminution du contenu en rénine du rein ; cependant un rein transplanté, donc denervé, répond aux divers stimuli, tout comme un rein normal (22). En fait, ce sont des facteurs hémodynamiques qui contrôlent la sécrétion de la rénine.

1. Modifications de l'hémodynamique rénale et sécrétion de rénine :

Dès 1934 GOLDBLATT (53) établit le rapport entre l'hypertension qu'il provoque en clampant l'artère rénale d'un chien et les modifications hémodynamiques qu'entraîne le clampage au sein même du rein ; il conclut que le débit sanguin rénal contrôle le facteur responsable de l'hypertension et que l'ischémie rénale entraîne une hypersécrétion de ce facteur.

Nous avons vu précédemment les variations du flux plasmatique rénal survenant chez le rat après le clampage des deux artères rénales (fig. 4). Le dosage de la rénine plasmatique montre une augmentation des taux de rénine au 8ème jour après le clampage, augmentation qui s'efface dès le 15ème jour (fig. 12). La courbe évolutive de la rénine plasmatique est l'image en miroir de celle du flux plasmatique rénal : augmentation très marquée à l'instant de la chute du flux plasmatique rénal , puis retour à des taux de rénine normaux tandis que le flux plasmatique rénal se trouve partiellement restauré.

Fig.12 : EVOLUTION DE LA RENINE PLASMATIQUE APRÈS GOLDBLATT BILATERAL



L'hypersécrétion de rénine est donc liée à une réduction du flux plasmatique rénal, mais aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces expériences. Il est possible que le GOLDBLATT bilatéral, sur lequel porte notre étude, soit un mauvais modèle de travail ; le clampage bilatéral n'entraîne pas en effet des modifications hémodynamiques identiques d'un côté et de l'autre. D'autre part, le mécanisme, par lequel agissent les variations du flux plasmatique rénal, n'en est pas pour autant élucidé.

PAGE en 1940 suggère le rôle de la pulsatilité artérielle rénale (95) ; en 1963 avec SKINNER (139, 140, 141) il semble avoir démontré celui de la pression artérielle rénale moyenne. En effet, chez le chien, une diminution de 5 à 10 mg Hg de cette pression, obtenue par une striction de l'aorte supra-rénale, suffit à entraîner une hypersécrétion de rénine, sans que le débit rénal et la pulsatilité ne soient modifiés. PAGE admet l'existence de barorécepteurs situés au niveau de l'artériole afférente, sensibles aux variations de la pression artérielle moyenne.

II. Modifications de la volémie et sécrétion de rénine.

Les modifications de la volémie ont été induites par :

- la saignée ;
- la restriction sodique ;
- la surcharge sodique.

Parallèlement nous avons analysé les effets de la

- surcharge potassique.

A. Influence de la saignée :

Depuis les travaux de SAPIRSTEIN (126) en 1941, puis ceux de HUIDOBRO (86) DEXTER (38) et COLLINS (25) on sait que le choc hémorragique, s'accompagne d'une hypersécrétion de rénine.

Nous avons étudié les effets de la saignée chez le rat et le lapin.

La saignée chez le rat.

Le sang est prélevé chez le rat par ponction cardiaque

lente ; on peut ainsi soustraire environ 70 % du sang total. Alors que la rénine plasmatique est en moyenne de 38,6 ng/10 ml de plasma lorsque le sang est prélevé par décapitation rapide de l'animal, le dosage de la rénine après saignée, a donné les résultats suivants :

900 ng/10 ml de plasma
350 ng "
400 ng "
550 ng "
320 ng "

La rénine augmente donc au cours de la saignée de 8 à 23 fois suivant les cas. Nos résultats se recoupent avec ceux de ZIEGLER et GROSS (159) ; ces auteurs ont étudié l'hypersécrétion de rénine chez le rat au cours de la saignée, en utilisant la technique de circulation croisée de RONDELL, Mc VAUGH et BOHR (125) ; la circulation croisée unit l'animal qu'on saigne et un animal néphrectomisé servant d'animal réactif.

La saignée chez le lapin :

Nous avons, pour ce travail, prélevé le sang dans la veine cave au niveau des veines rénales, au moyen d'un cathéter en polyéthylène introduit par la veine fémorale.

Nous avons pratiqué chez des lapins de 3 kg environ des saignées successives de 5, 10 et 20 ml espacées de 10 minutes en 10 minutes. Dans chaque échantillon de sang prélevé, nous avons déterminé l'activité rénine (fig. 13). Après une soustraction de 50 ml, c'est-à-dire d'environ 20 % de la masse sanguine, on observe une augmentation moyenne de 700 % de l'activité rénine du plasma (tableau 9).

TABLEAU 9.

VARIATIONS DE LA RENINE PLASMATIQUE

AU COURS DE LA SAIGNEE :

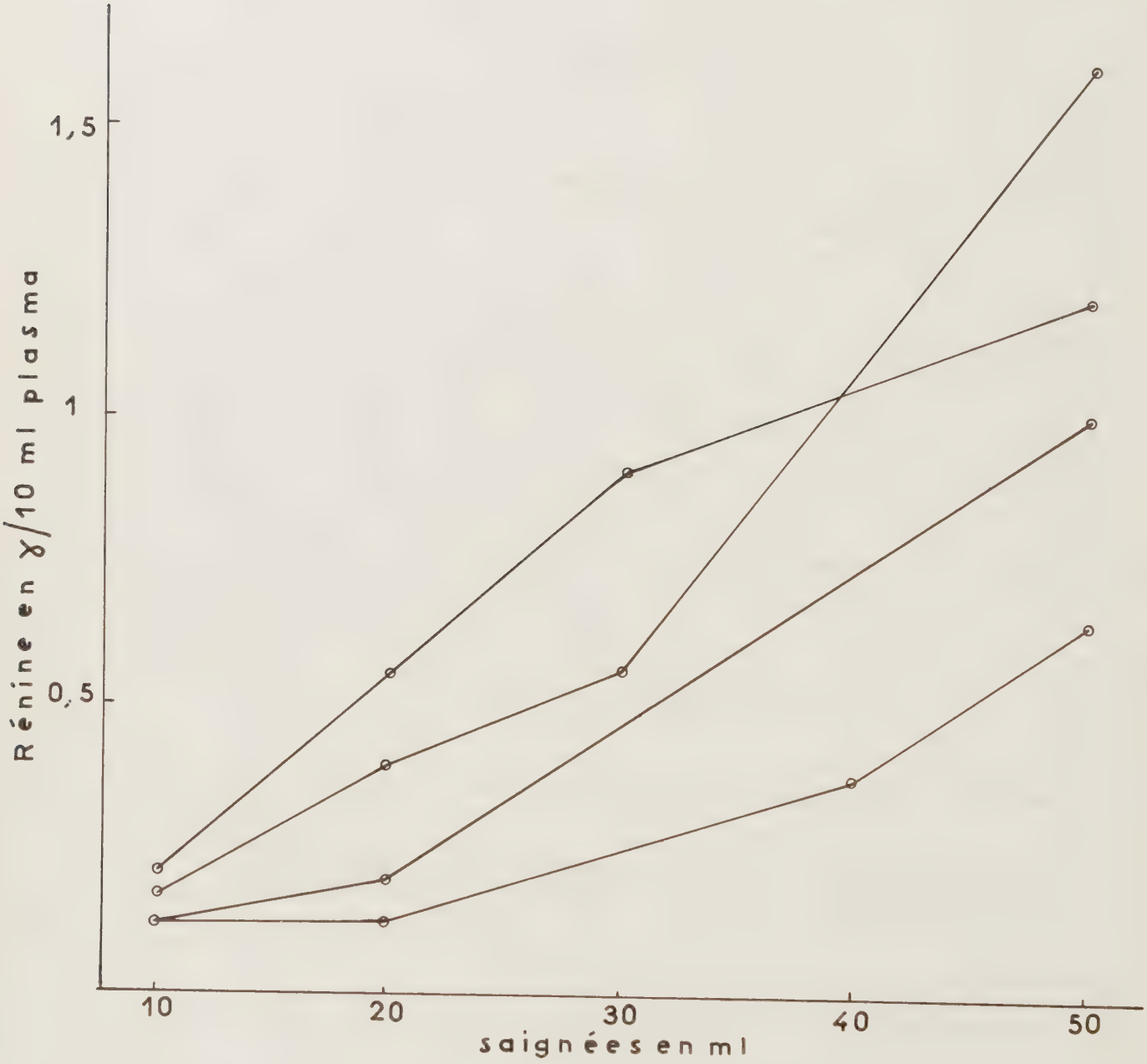
Lapins normaux :

	Saignées en ml	Rénine *		Saignées en ml	Rénine *
Lapin 1	10	125	Lapin 3	10	210
	10	125		10	550
	20	375		10	900
	10	650		20	1200
Lapin 2	10	170	Lapin 4	10	120
	10	400		10	200
	10	560		30	1000
	20	1600			

* La rénine est exprimée en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma.

Fig. 13 : Variations de la rénine plasmatique au cours de la saignée :

Lapins normaux (un rein exclu)



B. Bilan sodique négatif :

Nous avons également étudié l'hypovolémie provoquée par la restriction sodique, associée ou non à un salidiurétique.

Effets du régime sans sel et d'un diurétique sur la rénine plasmatique chez l'homme :

Un certain nombre de sujets ayant au départ un taux de rénine normal ont été soumis à un régime de restriction sodique strict et ont reçu pendant 3 jours 300 mg de chlorthalidone (Hygroton Geigy). Les prélèvements ont été faits à chaque fois dans les mêmes conditions, c'est-à-dire après plusieurs heures de decubitus.

Le dosage de la rénine plasmatique avant et après régime sans sel a donné les résultats suivants :

Rénine en ng d'angiotensine pour 10 ml de plasma

Avant RSS	Après RSS
30	88
19	57
33	260
46	53
47	212
42 (sang veine rénale)	110

C. Surcharge sodique :

Nous avons étudié chez le rat les effets de la surcharge

sodique sur le taux de rénine plasmatique.

Pendant 15 jours nous avons donné à boire à des rats, une solution de ClNa à 1 %. Au bout de ce laps de temps, nous avons sacrifié les rats par décapitation et recueilli le sang. Nous avons déterminé le taux de rénine plasmatique sur les sangs groupés de 5 rats.

On observe une diminution de 66% en moyenne du taux de rénine circulante après surcharge sodique (Tableau 10).

TABLEAU 10.

Activité rénine plasmatique exprimée en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma.

Rats témoins	Rats ayant reçu ClNa 1%	Rats ayant reçu ClK 1%	Rats ayant reçu ClNa 1%+ClK 1%
36	10	87	22
42	17	62	29
40	13	50	25
		31	

D. Surcharge potassique :

Il nous a semblé intéressant d'étudier simultanément les modifications que peut entraîner une surcharge en potassium. Nous avons donc administré à des rats pendant 15 jours une eau de boisson contenant 1 % de KCl. Nous avons déterminé la rénine

plasmatique sur les sangs groupés de 5 rats (tableau 10).
La surcharge en chlorure de potassium entraîne une augmentation du taux de rénine plasmatique de 50 % en moyenne.

La surcharge simultanée en ClNa et ClK entraîne une diminution de la rénine circulante, mais moins marquée que celle observée après surcharge en ClNa seul.

Chez des rats ayant reçu pendant 15 jours une eau de boisson renfermant 1 % de ClNa et 1 % de ClK nous avons déterminé la rénine plasmatique (tableau 10). Nous n'observons alors qu'une diminution de 35 % en moyenne du taux de rénine circulante.

Donc toute hypovolémie, qu'elle soit liée à la saignée ou à la restriction sodique, provoque une augmentation de la sécrétion de rénine ; l'hypervolémie liée à la surcharge en sodium entraîne par contre une diminution de la sécrétion de rénine.

Cependant la surcharge en potassium ne modifie pas la volémie, et pourtant elle provoque une modification de la sécrétion de la rénine : il existe un autre facteur que volémique qui en contrôle la sécrétion.

Par ailleurs, il n'est pas démontré que les variations de la volémie n'interviennent que par les modifications de l'hémodynamique rénale qu'elles entraînent.

III. La théorie bipolaire :

Il est établi qu'une hypersécrétion de rénine est le résultat de l'hyperactivité de l'appareil juxtaglomérulaire qui se montre particulièrement sensible aux variations de pression dans l'artériole afférente du glomérule. Mais il nous semble que l'appareil juxtaglomérulaire puisse être sollicité de deux manières : à son pôle

vasculaire au niveau de l'artériole afférente, mais aussi au pôle urinaire au niveau de la macula densa. La sécrétion de la rénine selon nous, serait réglée par l'état de compression de l'appareil juxtaglomérulaire : à une compression correspondrait une diminution de la sécrétion de rénine, à une distension correspondrait une augmentation de celle-ci.

Les données expérimentales nous suggèrant une telle théorie sont de deux ordres :

- une pince sur l'uretère bloque, chez le rat, l'installation de l'hypertension artérielle que provoque régulièrement une pince placée sur l'artère rénale du même rein.

- La ligature d'un uretère ou l'instauration d'une pression liquidienne dans cet uretère, bloque la libération de rénine que provoque normalement la saignée chez le lapin (l'autre rein étant exclu pendant l'expérience).

Expériences sur le rat :

Nous avons étudié l'évolution tensionnelle et les variations de la rénine chez le rat à GOLDBLATT unilatéral et dont l'uretère du même rein a été ligaturé ou pincé.

1. Ligature de l'uretère.

Nous avons étudié les effets de la ligature de l'uretère faite, soit en même temps que le clampage de l'artère rénale, soit 10 jours après celui-ci , (dans ce cas la ligature intervient encore avant le délai normal d'apparition de l'hypertension artérielle), soit encore plus tardivement.

- Evolution tensionnelle : (Fig. 14)

La ligature de l'uretère, qu'elle soit faite en même temps que le clampage rénal ou 10 jours après, empêche l'apparition de l'hypertension. Sur 39 rats étudiés, 6 d'entre eux ont été observés jusqu'au 25 ème jour après la pose du clamp, 9 jusqu'au 30ème jour et 7 jusqu'au 35ème jour. La tension artérielle n'a augmenté en moyenne que de 20 mm Hg alors que dans le même délai, sans ligature d'uretère, l'augmentation moyenne est de 48 mm Hg.

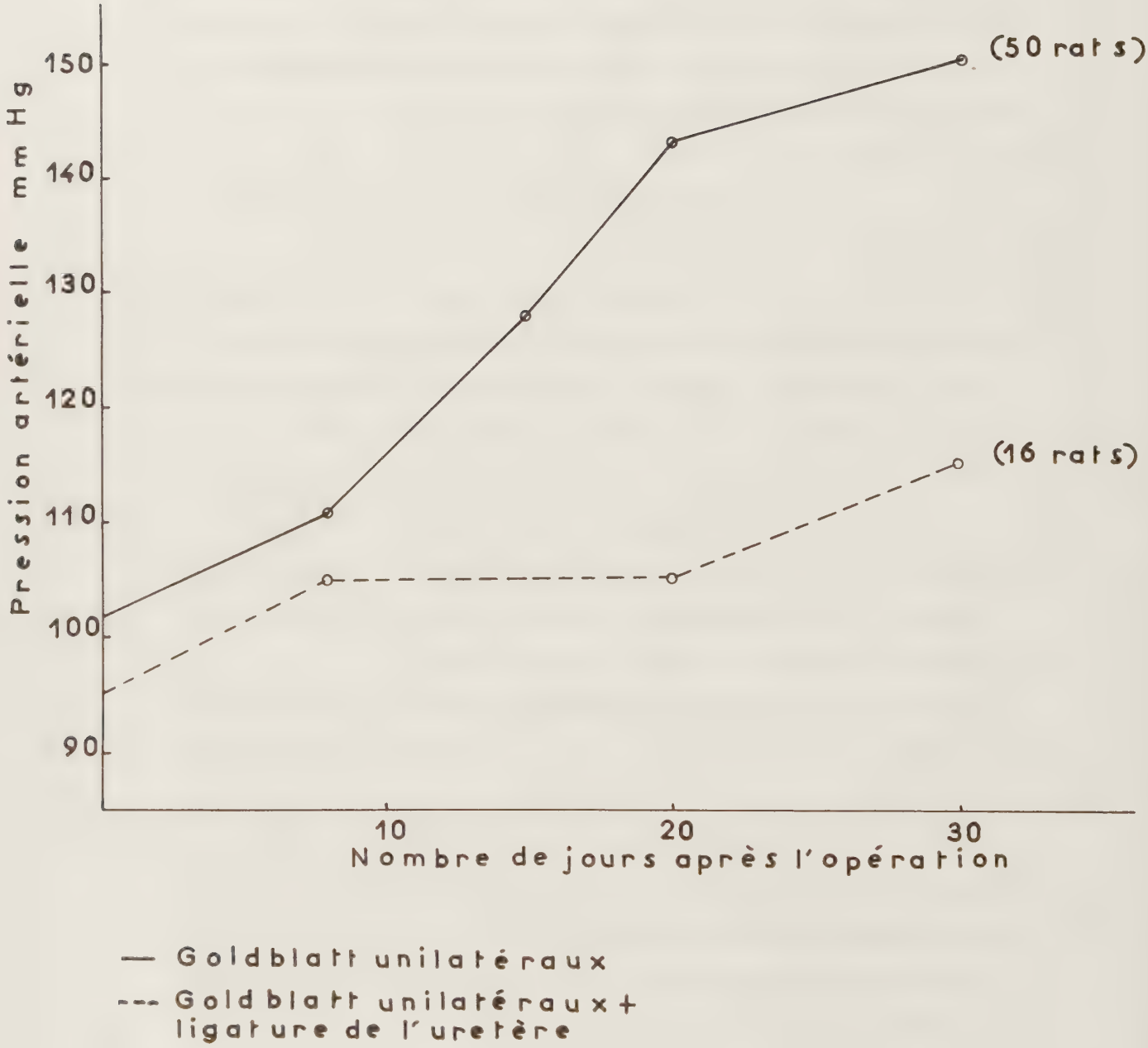
- Variations des taux de rénine :

Normalement, après la pose d'un clamp sur l'une des artères rénales du rat, on observe une augmentation du taux de rénine dans le rein clampé et une diminution dans le rein controlatéral ; le contenu en rénine de ce dernier est au 25ème jour, de 10 à 50 fois inférieur à celui du rein clampé.

La ligature de l'uretère enraye l'apparition de cette disparité qui est alors nulle ou très faible ; sur 12 cas 2 seulement présentent une disparité assez marquée (rénine 10 fois plus faible dans le rein normal que dans le rein clampé).
Dans tous les autres cas le taux de rénine dans le rein normal est, soit identique à celui du rein clampé, soit 2 ou 3 fois plus faible seulement.

Il n'en est pas de même lorsque la ligature de l'uretère est faite 10 jours après le clampage rénal ; dans ce cas, bien que l'apparition de l'hypertension se trouve inhibée, on observe cependant une disproportion importante entre les taux de rénine des deux reins.

Fig.14 : GOLDBLATT UNILATERAUX + LIGATURE D'UN URETERE : évolution tensionnelle



De surcroit, nous avons étudié une série de 7 rats rendus hypertendus par clampage d'une artère rénale ; 5 de ces rats avaient développé une hypertension importante (augmentation moyenne de 66 mm Hg) dès le 15ème jour, les deux autres (55 mm Hg) entre le 23ème et le 33ème jour. Nous avons ligaturé l'uretère du rein clampé (Fig. 15) : huit jours après nous avons observé une baisse de la pression artérielle chez tous les animaux à l'exception d'un seul. Trois semaines plus tard, la pression artérielle n'était que de 30 mm Hg, en moyenne, supérieure à la normale. Nous n'avons pas étudié les variations de la rénine chez ces animaux.

2. Pose d'une pince sur l'uretère :

Nous avons tenté de reproduire ces résultats en remplaçant la ligature complète de l'uretère par la pose d'une pince ; nous avons pour cela utilisé une pince en argent analogue à celle que nous plaçons sur l'artère rénale, une pince ayant 2/10mm d'écartement pour certains animaux, pour d'autres une pince de 3/10 mm.

La pince de 3/10 mm n'est pas capable dans tous les cas de prevenir l'apparition de l'hypertension. Une pince de 2/10 mm donne de meilleurs résultats, mais moins constants cependant, que ceux obtenus après ligature complète. L'obstacle uréteral que crée la pince peut aisément être levé et les fonctions uréosécrétoires se normalisent. Chez des rats, nous avons mis une pince sur une artère rénale et une pince sur l'uretère du même rein ; 20 jours plus tard en moyenne, nous avons enlevé la pince faisant obstacle sur l'uretère (fig. 16)

L'augmentation tensionnelle pendant la première période a été de

Fig. 15

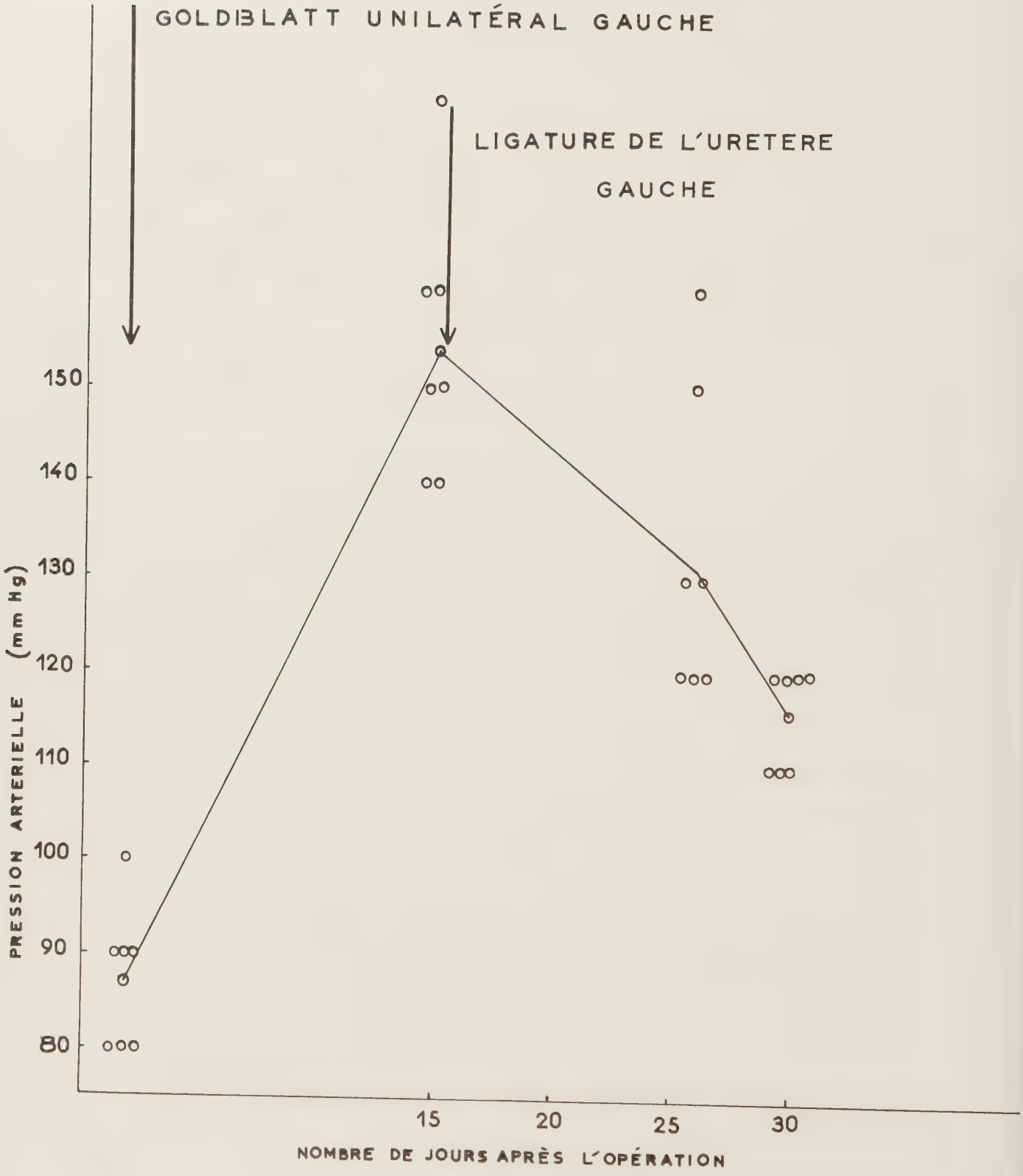
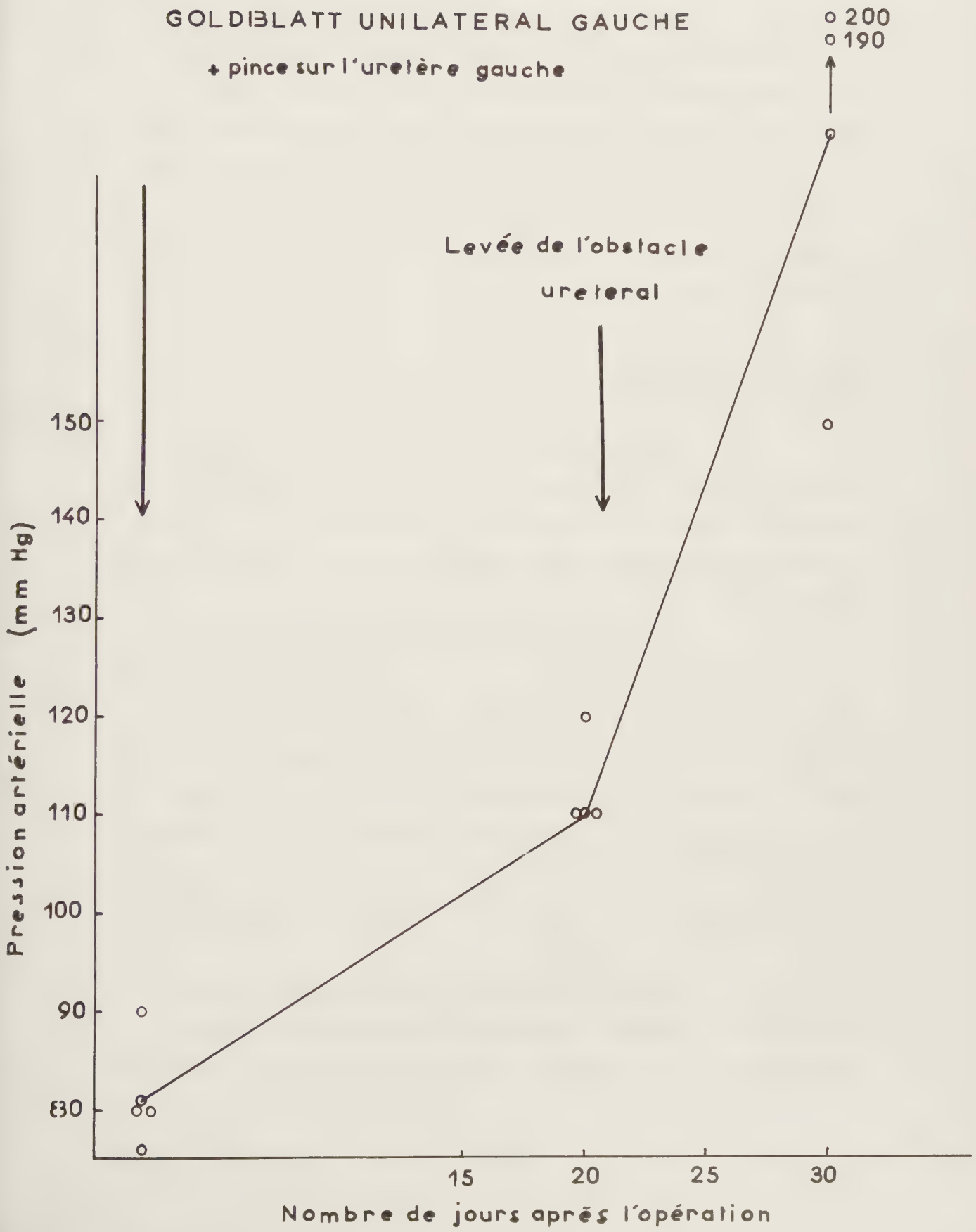

GOLDBLATT UNILATÉRAL GAUCHE
LIGATURE DE L'URETERE GAUCHE
PRESSION ARTERIELLE (mm Hg)
150
140
130
120
110
100
90
80
15
20
25
30
NOMBRE DE JOURS APRÈS L'OPÉRATION

Fig.16


GOLDIBLATT UNILATERAL GAUCHE
+ pince sur l'uretère gauche
200
190
Levée de l'obstacle
ureteral
150
140
130
120
110
100
90
80
Pression artérielle (mm Hg)
15
20
25
30
Nombre de jours après l'opération

30 mm Hg en moyenne, (inférieure à celle observée dans le même délai quand seule l'artère rénale a été clampée) ; après l'ablation de la pince uretérale, la pression artérielle s'élève et atteint les valeurs observées habituellement chez le rat à GOLDBLATT unilatéral. Donc un blocage uretéral entraînant une hyperpression dans le tubule distal et, en particulier au niveau de la macula densa, est capable de prévenir l'hypertension survenant après clampage de l'artère rénale.

Expériences sur le lapin :

Nous avons vu que chez le lapin une saignée d'environ 20 % de la masse sanguine entraîne une augmentation moyenne de 700 % de l'activité rénine du plasma (Fig. 13). Cette augmentation se manifeste déjà après soustraction de 10 % de la masse sanguine.

Utilisant la même technique que précédemment, nous avons étudié les variations de la rénine plasmatique après saignée chez un lapin dont un uretère a été ligaturé (Fig. 17). Nous avons pratiqué cette ligature sur l'uretère gauche 4 à 8 jours avant l'expérience. Au moment de la saignée le rein droit est exclu par une pince sur la veine rénale droite. Dans ces conditions une saignée équivalente à 10 % de la masse sanguine, n'entraîne aucune augmentation du taux de rénine plasmatique mais au contraire parfois une diminution (Tableau 11).

Nous avons obtenu les mêmes résultats quand nous avons provoqué une hypertension dans les voies urinaires en raccordant une canule uretérale à une colonne liquidienne. (Fig. 18).

Fig. 17 : VARIATIONS DE LA RENINE PLASMATIQUE AU COURS DE LA SAIGNEE : Lapins avec ligature d'un uretère

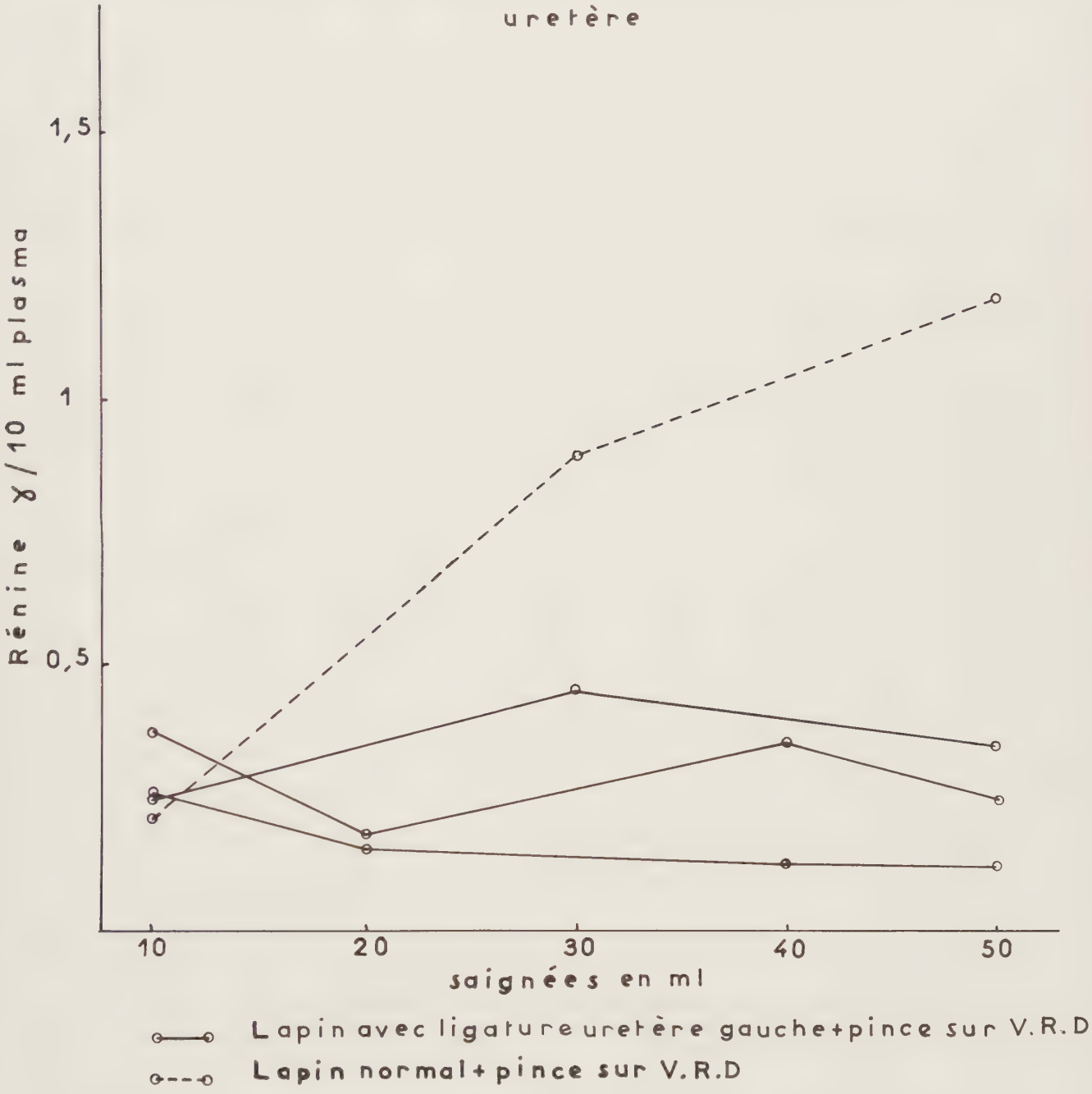


TABLEAU 11.

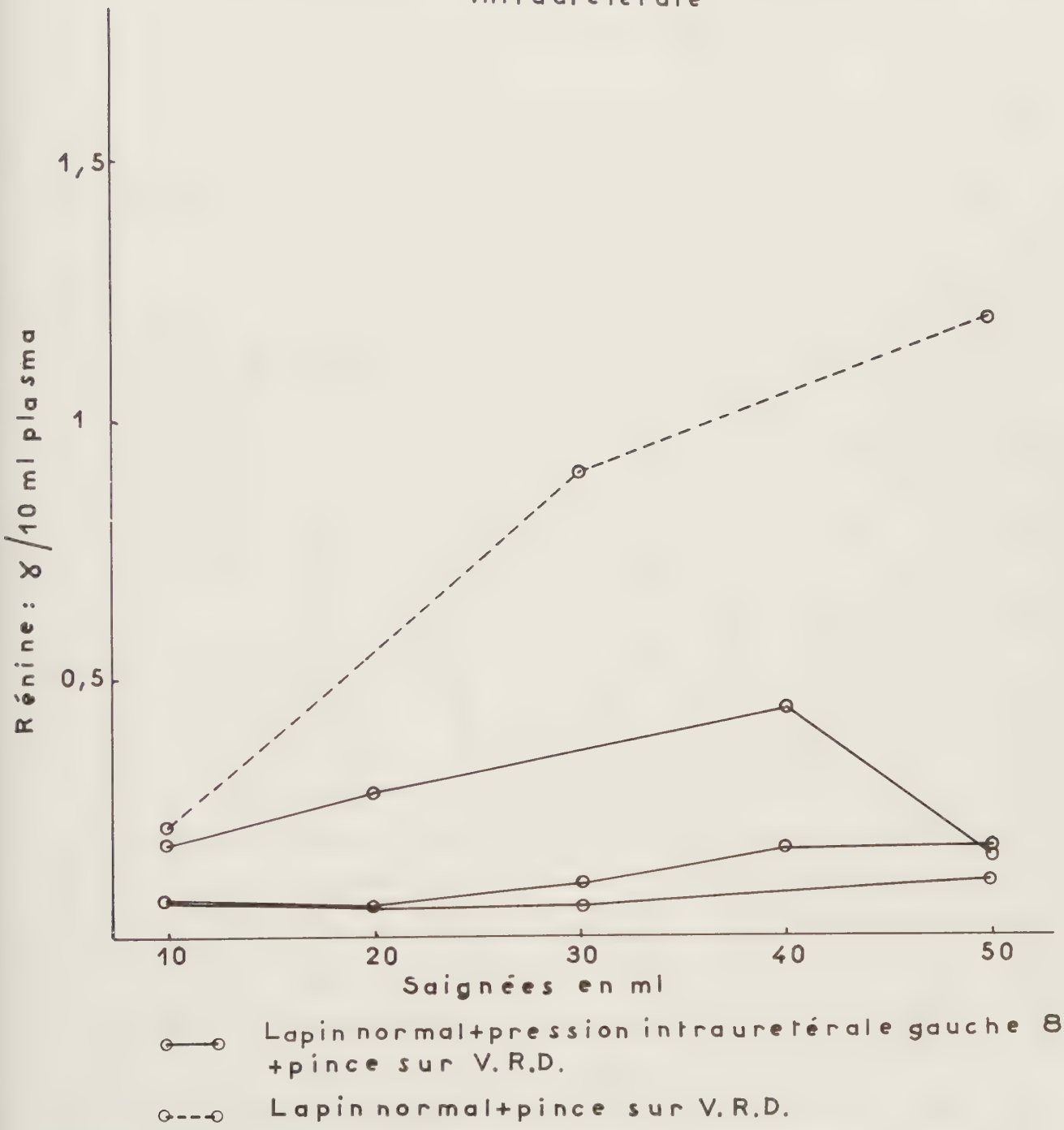
Variations de la rénine plasmatique au cours de la saignée :

Lapins avec : - une ligature sur l'uretère gauche
- une pince sur la veine rénale droite

	Saignées en ml	Rénine*
Lapin n° 1	10	260
	10	150
	20	125
	10	120
Lapin n° 2	10	375
	10	175
	20	350
	10	250
Lapin n° 3	10	250
	20	450
	20	350

* La rénine est exprimée en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma

Fig. 18 : VARIATIONS DE LA RÉNINE PLASMATIQUE AU COURS DE LA SAIGNÉE : Lapins avec pression intrauretèrale



Nous avons noté qu'une pression intrauretérale de 8 cm Hg empêche l'augmentation de la rénine plasmatique au cours de la saignée (tabl. 12).

TABLEAU 12.

Variations de la rénine plasmatique au cours de la saignée :

Lapins avec : - une pression intra-uretérale gauche de 8cm Hg
- une pince sur la veine rénale droite

	Saignées en ml	Rénine ✳
Lapin n° 1	10	70
	10	60
	10	100
	10	170
	10	170
Lapin n° 2	10	180
	10	280
	20	440
	10	150
Lapin n° 3	10	70
	10	60
	10	60
	20	100

✳ La rénine est exprimée en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma

Il apparait donc qu'une pression augmentée dans l'arbre urinaire contre-balance les effets de la saignée ; celle-ci entraîne normalement une hypersécrétion de rénine. Il semble donc que la pression dans le néphron, intervient dans le contrôle de la sécrétion de la rénine.

VANDER (152) de son côté, a également évoqué un mécanisme de régulation où le pôle urinaire de l'appareil juxta-glomérulaire interviendrait. Il a en effet montré qu'un clamp posé sur l'aorte entraîne une diminution de l'excrétion sodique et une augmentation de l'activité angiotensine du plasma, due à une augmentation de la sécrétion de rénine. Toute diurèse provoquée, qu'elle soit induite avant ou pendant le clampage, inhibe l'augmentation de l'activité angiotensine du plasma. L'auteur conclut que la sécrétion de rénine pourrait être contrôlée par un facteur intrarénal responsable de la réabsorption et de l'excrétion du sodium, et agissant peut-être au niveau de la macula densa.

TOBIAN (149) pour sa part, a également analysé ce problème en l'abordant au moyen d'une autre technique.
Il utilise la technique du "stop flow" c'est-à-dire de diurèse bloquée qui consiste à mettre, après une période de perfusion, une pince sur l'uretère pendant quelques minutes ; dans ces conditions, la colonne liquidienne au sein du néphron est bloquée et à chaque niveau du néphron se réalise un équilibre qui reflète l'activité du segment tubulaire juxtant. A la levée de la pince, les urines sont recueillies goutte par goutte ; leur profil électrolytique témoignera des activités des différents segments du néphron, étant admis que les différents néphrons ont une longueur identique. TOBIAN réalise donc des expériences de stop-flow sur rein isolé de rat, recevant du sang d'un autre rat. Il réalise trois types d'expériences en faisant varier

la pression de perfusion pendant la période de préparation au cours de laquelle il perfuse du mannitol, et pendant la période de stop-flow où il perfuse un soluté de ClNa.

Expérience	Pression de perfusion mmHg		Concentration minima en Na
	Période de préparation	période de stop flow	
I	170	170	31 mEq/l
II	170	100	25 mEq/l
III	100	100	14 mEq/l

D'Après TOBIAN (149)

Il constate que sous une pression de perfusion élevée (170 mm Hg) la réabsorption du sodium lors du stop-flow est moins importante que sous une pression de perfusion moindre (100 mm Hg) Malheureusement TOBIAN ne précise pas les pressions intrauretérales qu'il semble cependant avoir mesurées. D'autre part, il n'a pas réalisé cette expérience qui nous aurait semblé cruciale : préparation du rein sous pression de perfusion de 100 mm Hg, suivie d'un stop-flow sous pression majorée à 170 mm Hg. En conclusion TOBIAN suggère que l'appareil juxtaglomérulaire est sensible aux modifications de la pression de perfusion et modifie en conséquence la sécrétion de rénine ;

l'activité fonctionnelle des cellules du tubule distal en dépendrait ..de même que le transport du sodium. Les résultats de VANDER et TOBIAN nous semblent compatibles avec nos expériences et notre hypothèse, selon laquelle la pression au pôle urinaire de l'appareil juxtaglomérulaire interviendrait dans la régulation de la sécrétion de rénine.

RENINE PARENCHYMATEUSE ET PLASMATIQUE AU COURS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE ET HUMAINE.

Nous avons étudié :

- les variations de la rénine parenchymateuse et plasmatique chez le rat au cours de l'HTA expérimentale ;
- les variations de la rénine plasmatique chez le chien rendu hypertendu par défrénation et GOLDBLATT.
- les taux de rénine plasmatique dans l'HTA humaine.

I. LA RENINE CHEZ LE RAT.

Nous avons réalisé, chez le rat, trois types de GOLDBLATT en utilisant la technique que nous avons précédemment décrite :

- GOLDBLATT unilatéral ;
- GOLDBLATT unilatéral avec néphrectomie controlatérale ;
- GOLDBLATT bilatéral.

A. Variations de la rénine parenchymateuse :

Nous avons observé les phénomènes déjà décrits par d'autres expérimentateurs, RE GOLI en particulier (123) (tableau 13).

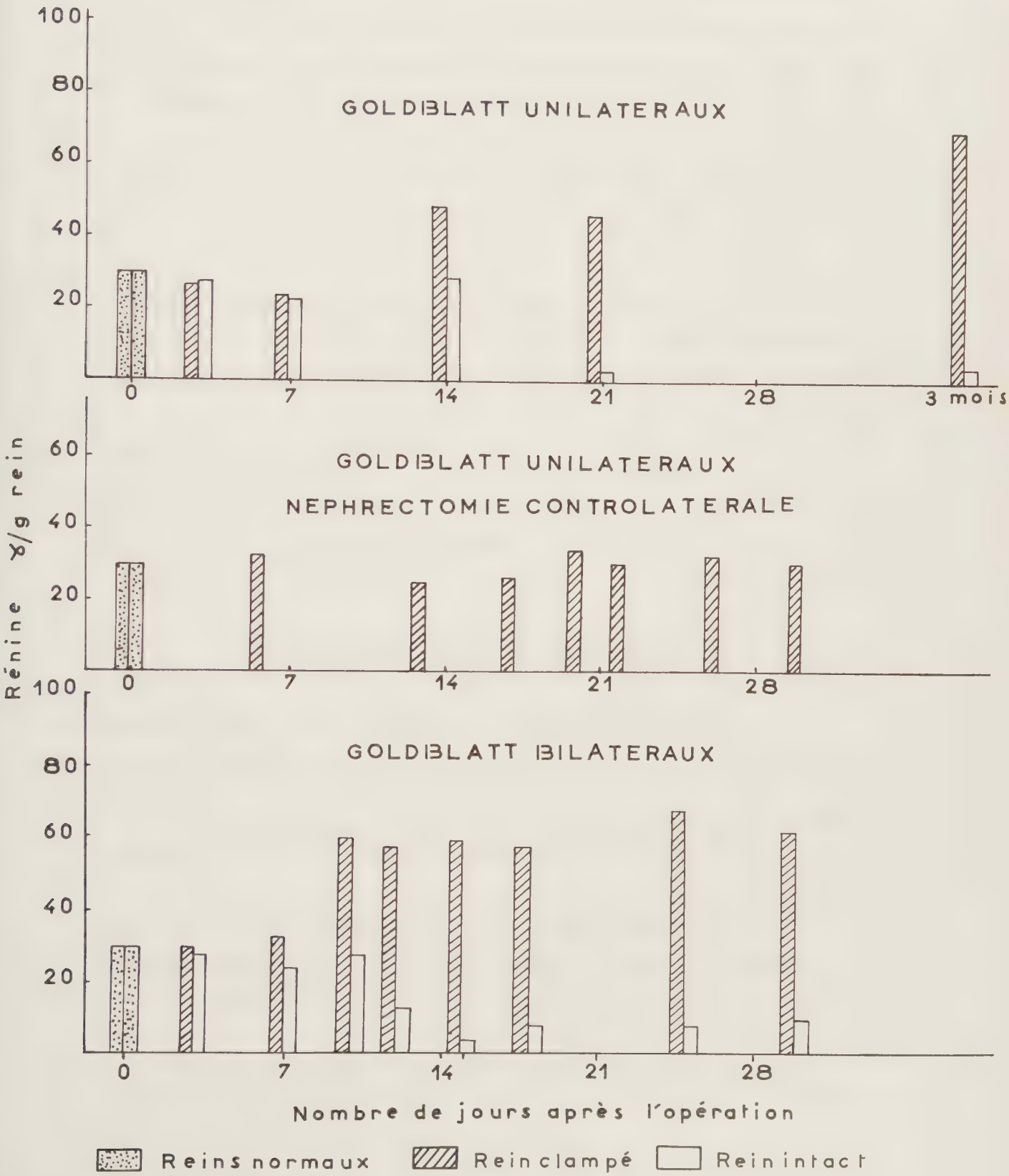
TABLEAU 13.

EVOLUTION DE LA RENINE PARENCHYMATEUSE AU COURS DE L'HYPERTENSION DE TYPE GOLDBLATT CHEZ LE RAT

GOLDBLATT UNILATERAUX (rein opposé conservé)			GOLDBLATT UNILATERAUX (néphrectomie controlatérale)			GOLDBLATT BILATERAUX					
Jour	Rénine γ /g rein		Jour	Rénine γ/g rein		Jour	Rénine γ/g rein		Jour	Rénine γ/g rein	
	RC	RN		Rein unique	Rein prélevé à l'opération		RG	RD		RG	RD
3 ème	25	27	6 ème	17	16	3 ème	40	31	18 ème	25	2
	15	17		46	41		21	23		28	2
	38	38		33						32	63
7 ème	23	22	13 ème	25	32	7 ème	30	10		4	67
	27	23		22	23		23	27		73	5
	23	22		29	32		36	20		66	6
							43	40		7	70
14 ème	53	27	17 ème	27		10 ème	18	73	25 ème	82	2
	33	33		23			40	53		4	66
	60	27		27			27	55		33	10
										3	67
21 ème	50	3	20 ème	46		12 ème	17	66		50	10
	23	5		30			18	33		66	8
	57	1		27			32	7		106	13
	57	1					100	8			
			22 ème	33					30 ème	10	66
3 mois	78	3		28						10	58
	60	3				15 ème	67	5		60	6
	66	5	26 ème	27			6	50			
				30			60	1			
				43							
			30 ème	36							
				16							
				37							

RC = rein clampé RN = rein normal RG = rein gauche RD = rein droit.

Fig.19 : VARIATIONS DE LA RENINE DU PARENCHYME RENAL APRES CLAMPAGE D'UNE OU DES DEUX ARTERES RENALES



- chez le rat à GOLDBLATT unilatéral (tableau 13 fig.19) la rénine augmente dans le rein clampé tandis qu'elle diminue dans le rein opposé. L'augmentation dans le rein clampé survient au 14ème jour après l'opération, alors que le taux de rénine du rein intact est encore inchangé ; ce n'est qu'au 21 ème jour que la rénine se trouve abaissée dans le rein opposé.
L'hypertension artérielle s'établit entre le 15ème et le 21ème jour et atteint son maximum, 1 mois à 6 semaines après l'opération.

- Chez le rat à Goldblatt unilatéral et néphrectomie controlatérale (tableau 13 et fig. 19) le taux de rénine du rein unique clampé reste inchangé. L'installation de l'hypertension est parfois plus lente.

- chez le rat à Goldblatt bilatéral (tableau 13 - figure 19) , on observe une disparité des deux reins, la rénine s'élevant dans l'un et s'abaissant dans l'autre ; cette disparité s'établit vers le 15ème jour après l'opération.

B. Variations de la rénine plasmatique :

Nous avons étudié les variations de la rénine plasmatique chez le rat après GOLDBLATT bilatéral. Un lot de rats identiques aux animaux d'expérience quant à l'âge , au poids, la nourriture et la boisson a servi de témoin. Chaque dosage a été fait sur les sangs groupés de 5 rats. (cf. tableau suivant) .

La rénine plasmatique se trouve donc augmentée de 85 % en moyenne dès le 8ème jour après l'opération, avant même l'installation de l'hypertension. Par contre, elle tend à s'abaisser ensuite, à se normaliser même, au moment où l'hypertension est définitivement installée.

Rénine plasmatique : exprimée en nanogrammes d'angiotensine libérés par 10 ml de plasma.

Témoins	GOLDBLATT Bilatéraux		
	8ème jour	15 ème jour	25 ème jour
45	95	55	55
57	105	63	58
59	106	65	72
63	110	68	
60	115		
Moyenne : 57	Moyenne :106	Moyenne:62	Moyenne : 61

II. LA RENINE CHEZ LE CHIEN :*

Nous avons étudié les variations des taux de rénine plasmatique chez le chien rendu hypertendu par sténose de l'une ou des deux artères rénales. Nous avons comparé les résultats à ceux obtenus chez le chien rendu hypertendu par défrénation.

A. Hypertension par clampage de l'artère rénale.

Chez quatre chiens rendus hypertendus par sténose de l'une ou des deux artères rénales l'augmentation de la rénine plasmatique a été notable. Les chiens ont été suivis pendant 6 à 12 mois.

* Les chiens ont été opérés par le Dr.J.L.Fontaine au Laboratoire de chirurgie expérimentale.R.Leriche (Clinique Chirurgicale A.:Directeur Professeur R.Fontaine).

Le taux normal de rénine plasmatique chez le chien est en moyenne de 36 ng ± 11,7 pour 10 ml de plasma (moyenne de 29 dosages). Après sténose de l'une ou des deux artères rénales on observe une augmentation rapide au cours du 1er mois, la rénine atteignant un taux de 87 ng en moyenne (figure 20) L'évolution est sensiblement la même, qu'il s'agisse d'une sténose uni ou bilatérale. Dans chaque cas l'augmentation de rénine a précédé l'augmentation de la pression artérielle. L'hypertension est apparue dans 3 cas sur 4 dans les premiers jours suivant l'intervention ; dans 1 cas cependant l'hypertension d'abord modérée ne s'est vraiment manifestée qu'à partir du 15ème jour.

Pourtant les taux de rénine plasmatique ne demeurent élevés que 4 mois environ ; au-delà ils tendent à se normaliser alors que la pression artérielle demeure élevée.

B. Hypertension par défrénation :

Dans les quatre cas où une hypertension artérielle par défrénation a été induite avec succès, les taux de rénine plasmatique n'ont pas varié. Tout au plus note-t-on une légère augmentation post-opératoire dans 2 cas sur 4 : elle témoigne du retentissement transitoire de l'acte chirurgical sur l'hémodynamique rénale (Fig. 21)

III. LA RENINE ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE HUMAINE.

A. Rénine plasmatique dans les différents types d'hypertension (fig. 22).

Nous avons déterminé la rénine plasmatique chez 81 sujets

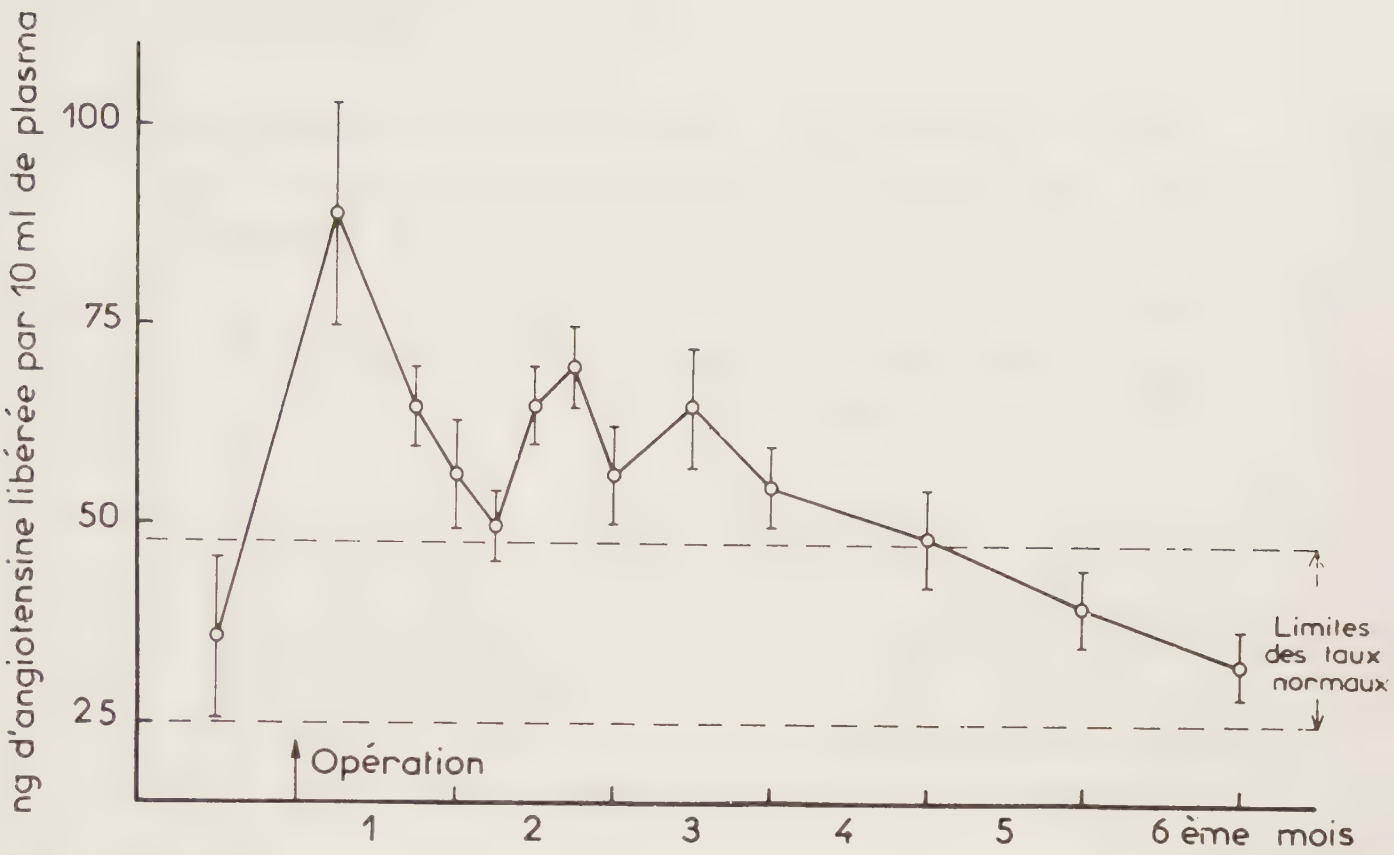


FIG. 20 Hypertension artérielle par Goldblatt uni- ou bilatéral chez le chien.

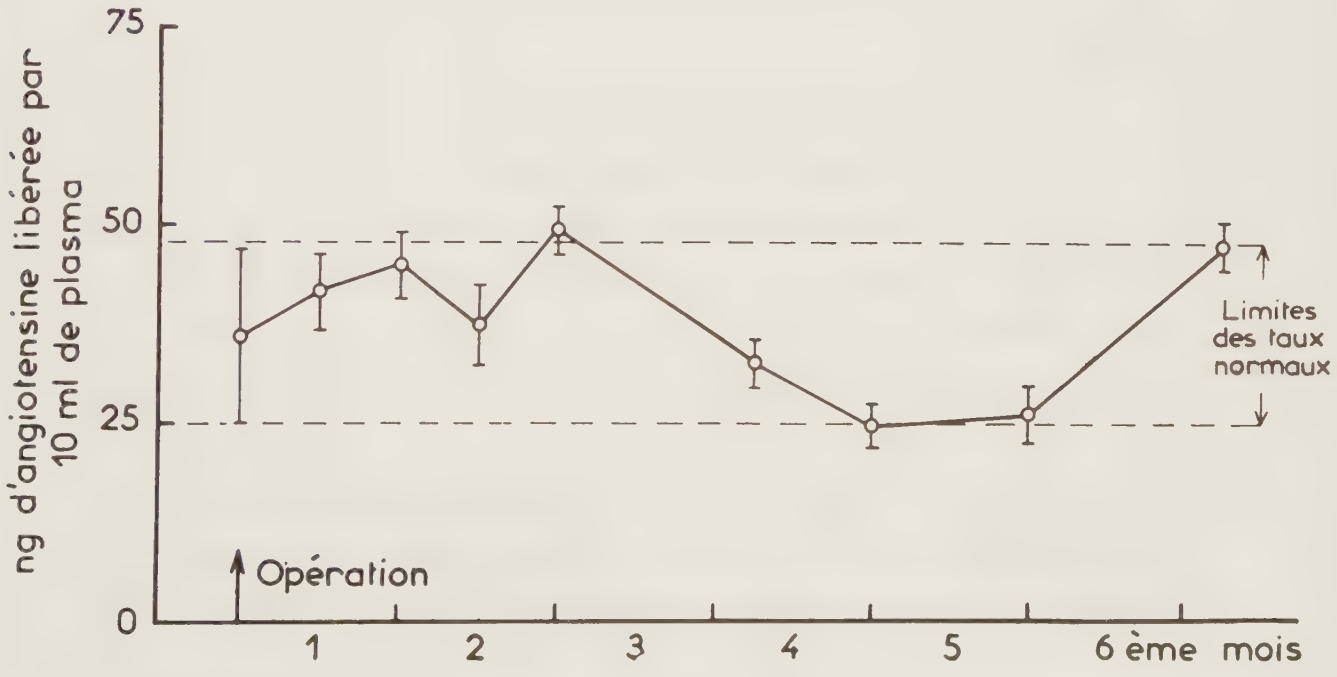


FIG. 21 – Hypertension artérielle par défreination chez le chien.

présentant une hypertension essentielle et 21 sujets présentant une lésion sténosante de l'une ou des deux artères rénales. Nous avons obtenu les résultats suivants, résultats plus largement commentés dans la thèse de J.L. IMBS (87).
Chez les sujets normaux l'activité rénine est en moyenne de 29,1 ± 9,2 ng/ 10 ml de plasma.

1. Hypertension essentielle : le chiffre moyen de rénine plasmatique observé dans les81 cas est de 17,4 ± 4,5 ng/10ml de plasma, donc inférieur aux valeurs trouvées chez des sujets normaux. Il est logique de penser que, dans l'hypertension essentielle, la pression de perfusion d'un rein dont l'arbre vasculaire est indemne, entraîne une diminution des taux de rénine.

2. Hypertension avec lésion sténosante de l'artère rénale :

Nos cas de lésion sténosante de l'artère rénale comprennent des sujets présentant :

- soit une plaque d'athérome ;
- soit une sténose congénitale ;
- soit une hyperplasie dite fibromusculaire de la paroi artérielle rénale, qui engendre une succession de rétrécissements et dilatations le long de l'artère donnant à l'angiographie une image caractéristique en chapelet.

- Les taux de rénine observés sont en moyenne de 80,2 ± 44 ng/10 ml de plasma dans le cas de sténose de l'artère rénale ; dans trois cas cependant les taux de rénine plasmatique ne sont pas augmentés.

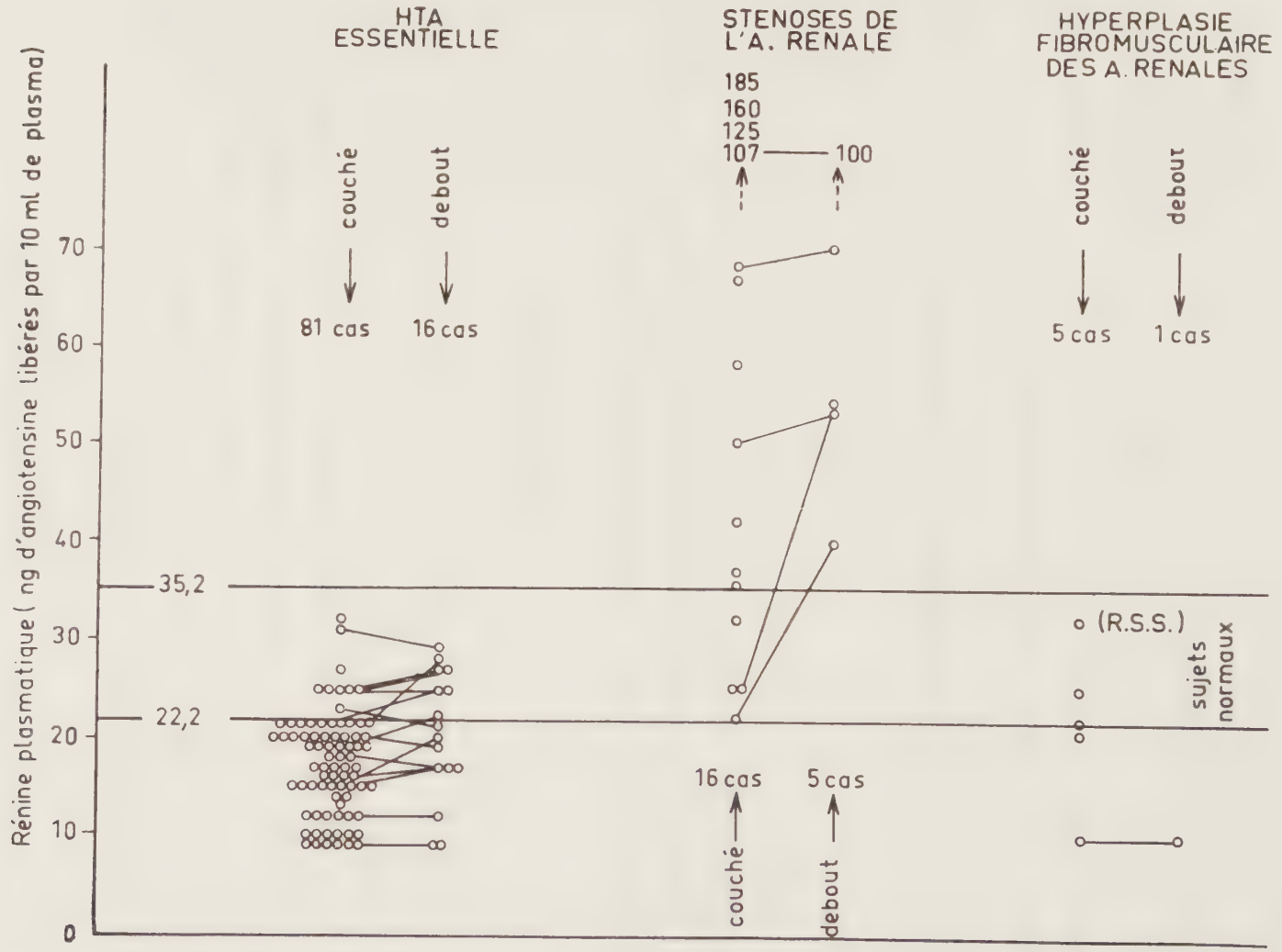


FIG 22 — Taux de rénine plasmatique dans l'hypertension artérielle humaine.

- Dans les cas d'hyperplasie fibromusculaire les taux de rénine plasmatique sont normaux ou abaissés.

B. L'épreuve de posture :

Le passage de la position couchée à la position debout entraîne des modifications hémodynamiques et hormonales : diminution du flot plasmatique rénal, augmentation des catécholamines dans le sang et les urines, augmentation de la sécrétion d'aldostérone.
Ces données permettaient de prévoir une augmentation de la sécrétion de rénine au passage de la position horizontale à la position verticale ; nous l'avons en effet notée régulièrement (fig. 23).

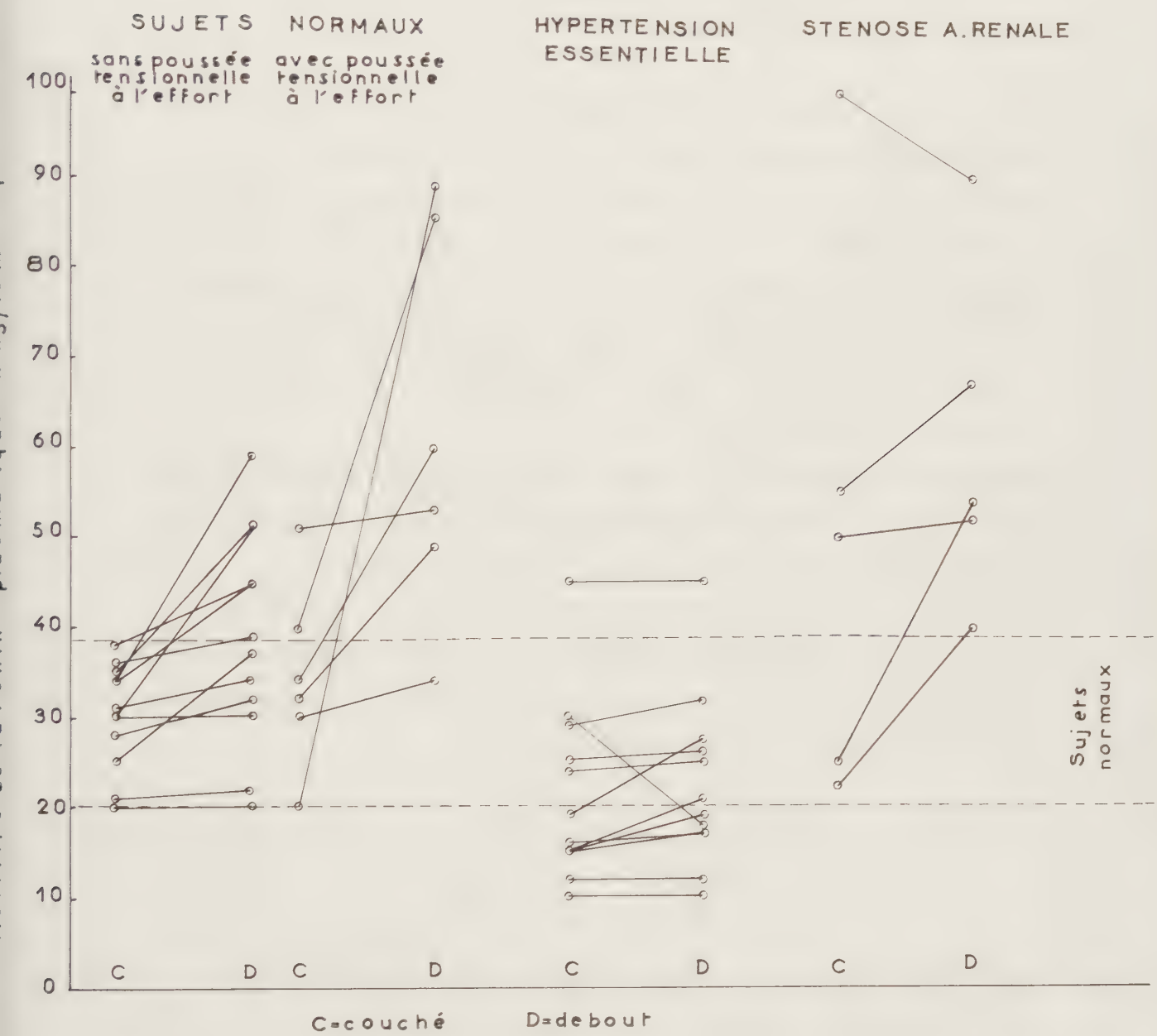
1. Sujets normotendus :

Chez 18 sujets normotendus, indemnes de tout signe clinique ou biologique d'insuffisance rénale nous avons observé une majoration constante des taux de rénine qui s'élèvent de 32ng/10 ml de plasma en clinostatisme à 47 ng/10 ml de plasma en orthostatisme soit une augmentation de 47 % en moyenne.

2. Hypertension artérielle essentielle :

Chez 12 sujets présentant une hypertension artérielle essentielle, nous avons trouvé des taux de base, mesurés en clinostatisme de 21 ng/10 ml de plasma en moyenne.
En position debout, le taux moyen passe à 23 ng/10 ml : l'augmentation est très faible, de 9 % seulement.

Fig. 23 : VARIATIONS DE LA RENINE PLASMATIQUE AU COURS DE L'EPREUVE DE POSTURE



La pression de perfusion du rein d'un sujet souffrant d'hypertension artérielle essentielle est telle que les variations de posture n'engendrent pas de déficit hémodynamique.

3. Sténose de l'artère rénale :

Dans 5 cas de sténose de l'artère rénale, nous avons noté les chiffres moyens suivants : 50 ng/10 ml de plasma en clinostatisme, 60 ng/10 ml de plasma en orthostatisme. Il est intéressant de considérer les valeurs obtenues dans les deux cas où les taux de rénine de référence (25 et 22 ng/10 ml) étaient paradoxalement normaux ; l'épreuve de posture a entraîné une majoration de 100 % de ces taux de rénine (54 et 40 ng/10 ml), révélant là un déficit rénal vasculaire latent.

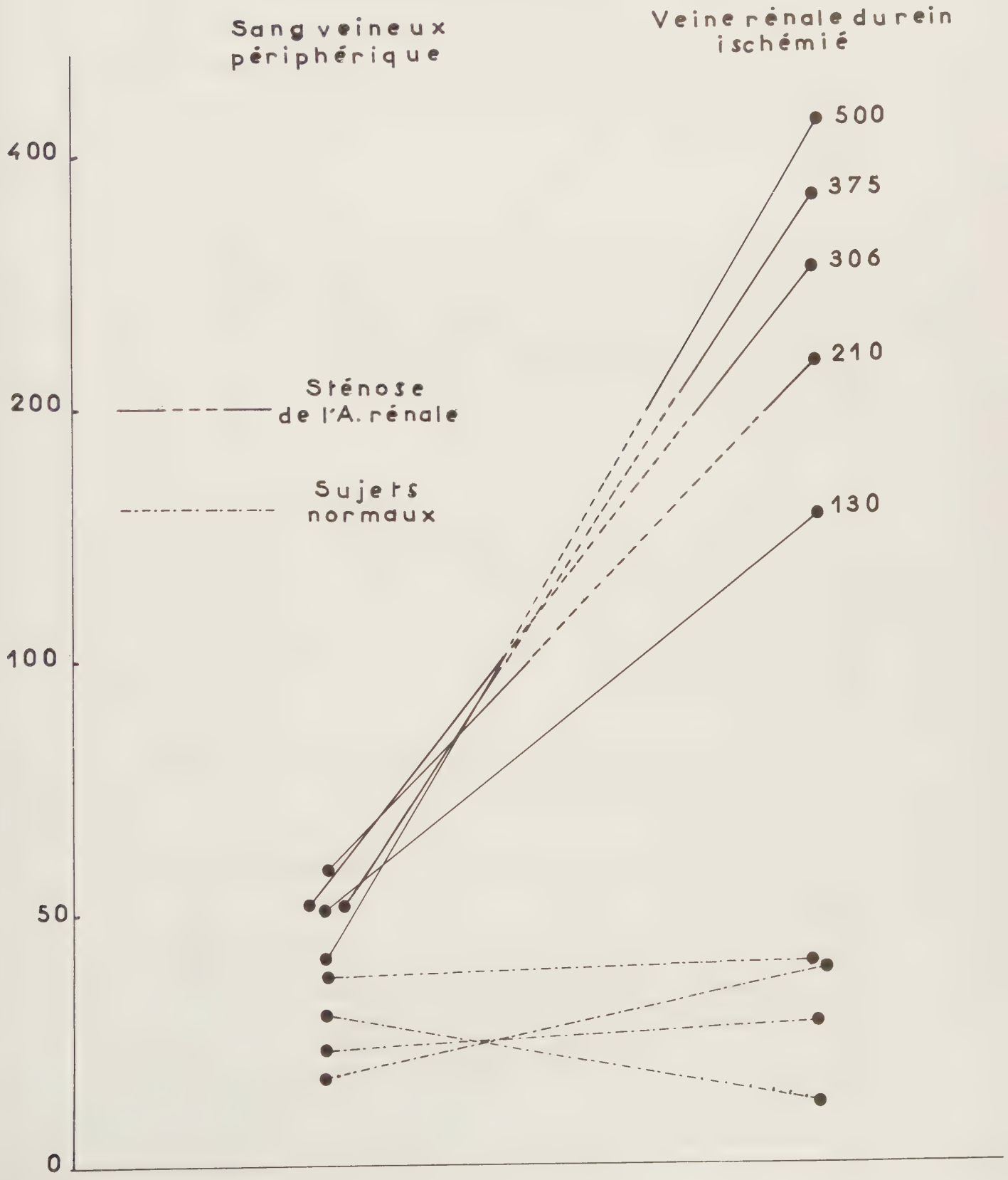
Les résultats observés lors des épreuves de posture, montrent l'importance qu'il y a à prélever le sang dans des conditions toujours identiques, en décubitus après un repos de plusieurs heures.

Ils montrent d'autre part l'intérêt que peut présenter l'étude de ces variations dans le diagnostic étiologique des différentes formes d'hypertension. L'orthostatisme peut permettre de déceler une ischémie rénale latente dans les conditions basales.

C. Rénine plasmatique dans le sang de la veine rénale : (Fig. 24)

L'intérêt du dosage de la rénine dans le sang de la veine rénale est certain. Chez un sujet normal, la différence entre les taux de rénine mesurés dans les sangs veineux systémique et rénal est de l'ordre des erreurs techniques. Il n'en est pas de même dans les cas de sténose de l'artère rénale où le débit de la veine rénale peut être

Fig. 24 : DOSAGE DE LA RENINE PLASMATIQUE DANS LE SANG DE LA VEINE RENALE



très diminué : dans ces conditions le taux de rénine dans le sang systémique reflète mal la sécrétion du rein ischémié et il est utile alors, de doser la rénine dans le sang veineux rénal. Nous avons ainsi comparé les taux de rénine dans le sang veineux systémique et rénal, dans cinq cas de sténose de l'artère rénale. Voici les résultats :

Sang périphérique	sang de la veine rénale du rein ischémié
50 ng/10 ml	130 ng/10 ml
57	210
50	375
50	306
40	500

Le dosage dans le sang de la veine rénale permet donc de déceler une hypersécrétion de rénine.

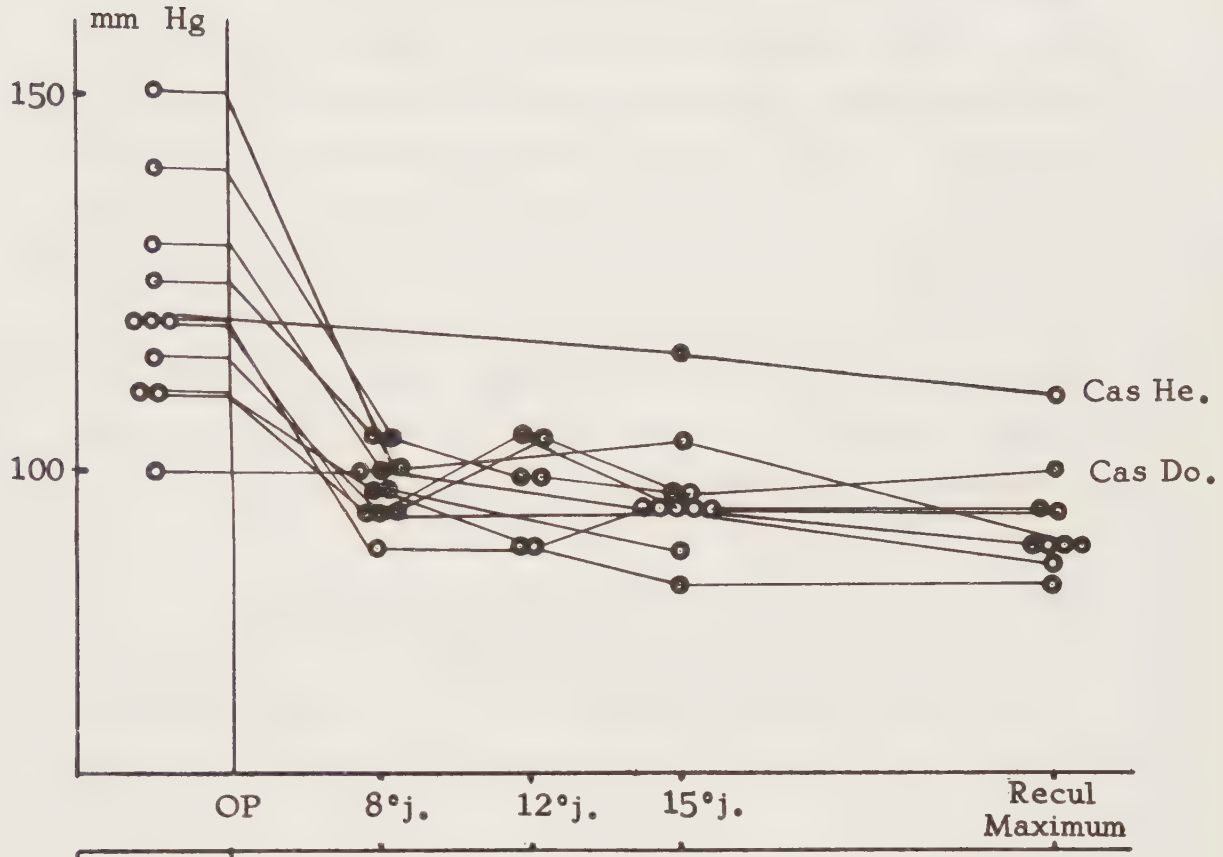
D. Evolution de la rénine plasmatique dans les cas de sténose opérée :

Sur 16 cas de sténose de l'artère rénale étudiés 13 furent opérés.

Dans 10 cas le succès fut remarquable. La correction de la pression artérielle intervint entre le 5ème et le 10ème jour après l'opération (Fig. 25). La rénine plasmatique élevée avant l'acte opératoire (moyenne de 80,9 ng/10 ml) se normalisa le 5ème jour (moyenne de

EVOLUTION POSTOPERATOIRE DE 8 CAS DE STENOSE
ET DE 3 CAS D'OBLITERATION DE L'ARTERE RENALE

Fig.25 Evolution de la pression artérielle diastolique



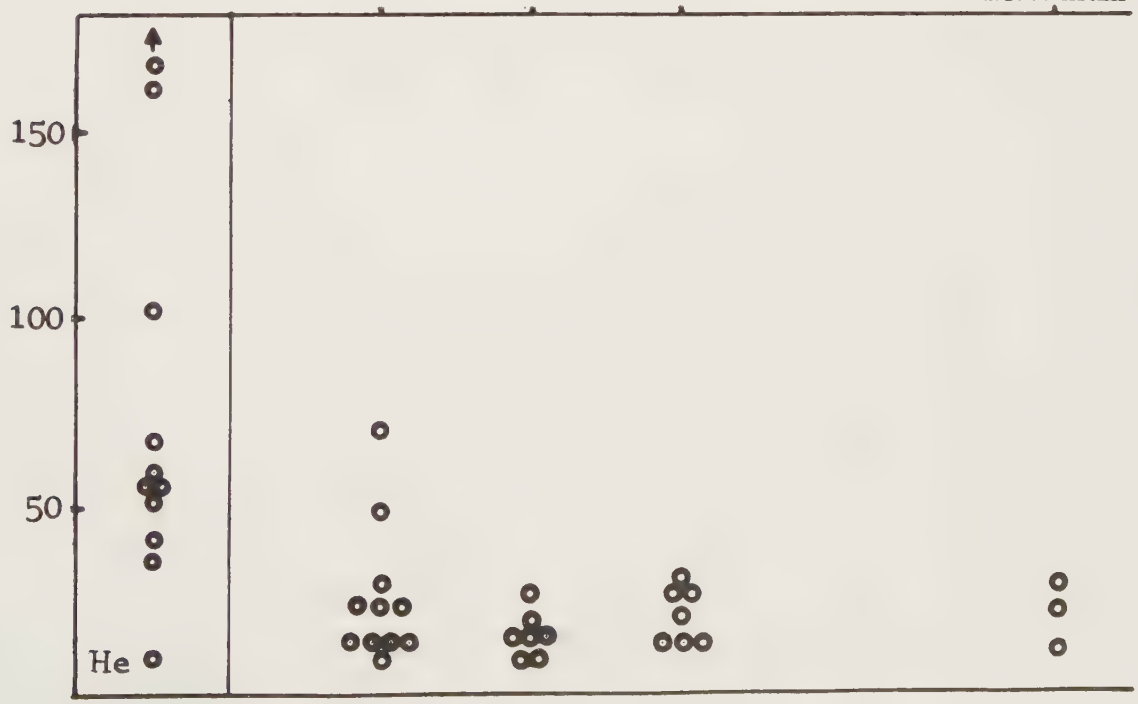
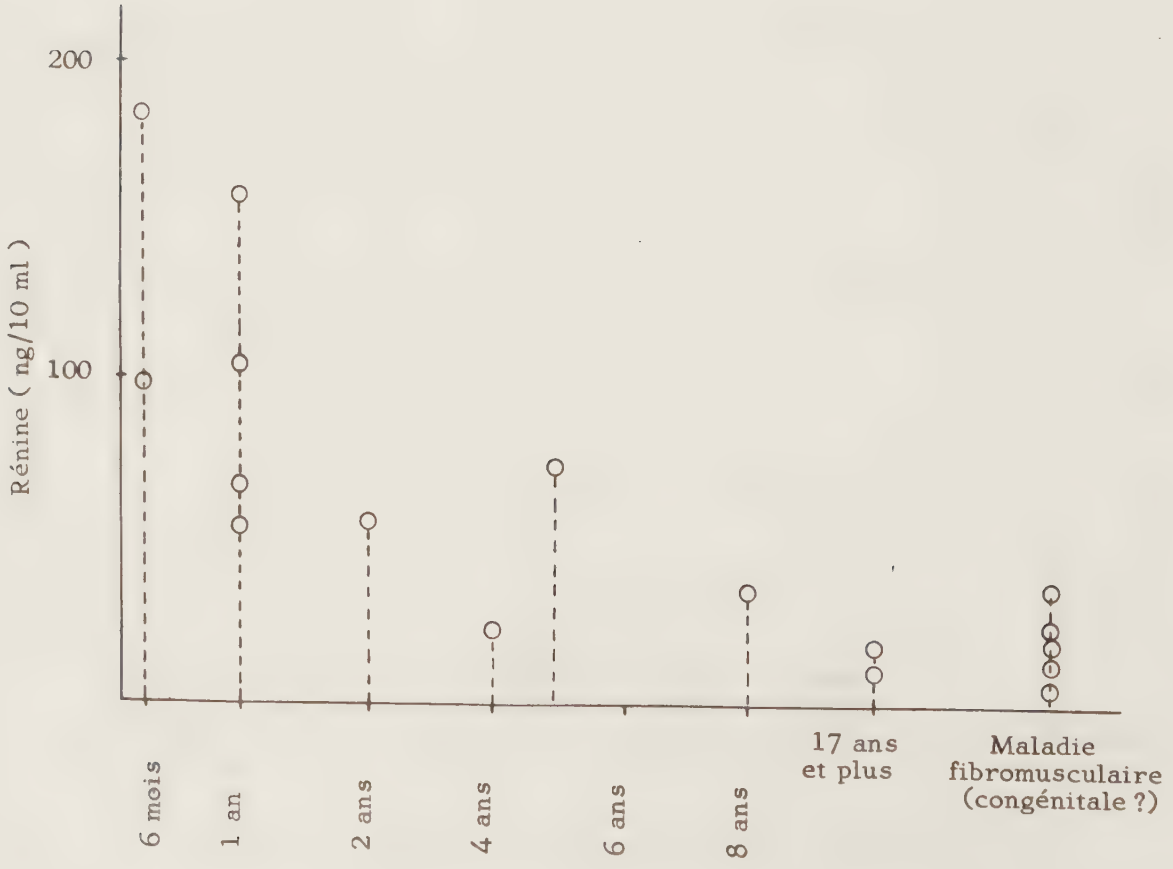


Fig. 26 Evolution de l'activité de la rénine plasmatique

23,5 ng/10 ml de plasma) ; les taux de rénine étaient tous normaux le 12ème jour (moyenne de 17,4 ng/10 ml de plasma)(fig. 26). Dans un cas de sténose serrée et bilatérale opérée, l'évolution ne fut pas favorable : la pression artérielle se maintint élevée. Il s'agissait d'un cas où les taux de rénine plasmatique avaient précisément été régulièrement normaux : il s'agissait d'une hypertension qui durait depuis 25 ans. Nous avons effectivement observé un rapport entre l'activité rénine plasmatique et l'ancienneté de l'hypertension : les taux de rénine les plus élevés correspondent aux hypertensions les plus récentes ; les taux les plus bas aux hypertensions les plus anciennes (Fig. 27).

RENINE PLASMATIQUE ET ANCIENNETE
DE L'HYPERTENSION
(EN CAS D'OBSTRUCTION DE L' A. RENALE)



Il est possible de rapprocher ces données des observations faites chez le rat et le chien. Chez le rat ayant subi une sténose de l'artère rénale la rénine plasmatique ne demeure élevée que trois semaines environ, alors que l'hypertension artérielle persiste. De même chez le chien on voit les taux de rénine plasmatique, d'abord élevés, se normaliser après 4 mois environ.

L'ensemble de ces observations montre qu'une hypersécrétion de rénine précède et accompagne généralement l'hypertension artérielle réno-vasculaire.

Deux seules exceptions à cette règle :

- en cas de GOLDBLATT unilatéral avec néphrectomie controlatérale nous n'avons noté à aucun moment chez le rat une augmentation de la rénine du parenchyme rénal ; nous n'avons pas, il est vrai, contrôlé dans ce cas, le taux de rénine plasmatique.

- En cours d'évolution de l'hypertension rénovasculaire les taux de rénine plasmatique se normalisent alors que l'hypertension artérielle demeure.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE D'ORIGINE RENALE.

Nous avons montré que l'hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale s'accompagne, tout au moins pendant la première partie de son évolution, de taux de rénine plasmatique supérieurs à la normale. Cette augmentation de la rénine rend-elle compte de l'hypertension artérielle observée ou ne fait-elle que refléter un défaut de vascularisation de l'appareil juxtaglomérulaire, sans pour cela impliquer que le système rénine-angiotensine soit l'agent déterminant de l'hypertension artérielle ?
Un certain nombre d'arguments suggère que le système rénine-angiotensine a un rôle déterminant :

- une perfusion d'angiotensine synthétique maintenue pendant plusieurs mois, réalise une élévation permanente de la pression artérielle ; cette dernière se normalise à l'arrêt de la perfusion (16).
- les taux de rénine plasmatique mesurés au cours d'une perfusion de rénine à doses pressives sont comparables aux taux que l'on observe en cas d'hypertension par sténose de l'artère rénale ainsi que l'a montré IMBS (88).

Ces travaux sont donc compatibles avec le rôle presseur du système rénine-angiotensine en cas d'hypertension artérielle rénale. Nous avons essayé d'aborder le problème par une autre voie.

I. ETUDE DE LA SENSIBILITE A L'ACTION PRESSIVE DE L'ANGIOTENSINE .

A. Chez le rat :

Nous avons analysé la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine, du rat rendu hypertendu par GOLDBLATT. Nous avons opéré sur 22 rats rendus hypertendus par clampage de l'une (11 rats) ou des deux (11 rats) artères rénales. L'étude de la sensibilité a été faite chez le rat opéré 6 à 8 semaines auparavant : à cette date l'hypertension est constante ; elle est en moyenne de 160 mmHg pour l'un et l'autre lot. Le rat cependant à cette date présente un taux de rénine normal. Chaque rat, sous anesthésie à l'uréthane (1,4 g/kg IP) reçoit successivement 10 ng, 20, 30, 40 nanogrammes d'angiotensine, injectés dans une veine jugulaire. La pression artérielle est mesurée au niveau d'une artère carotide par méthode sanglante.

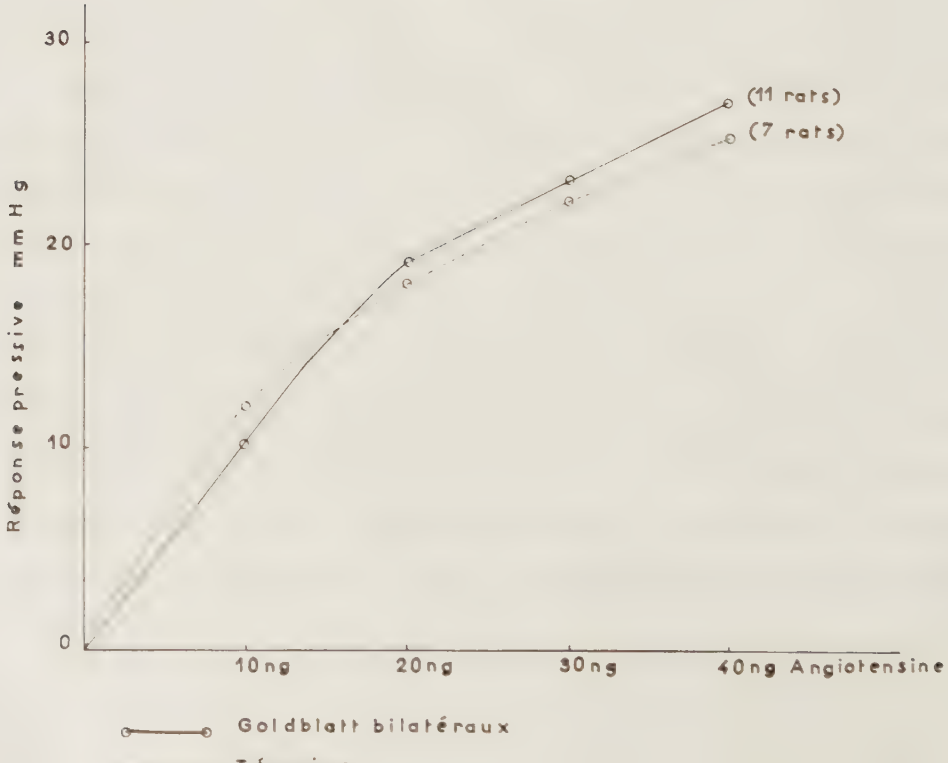
Les courbes 29 et 30 montrent que la sensibilité de tels rats à l'action vasopressive de l'angiotensine est comparable à celle de rats témoins. Tout se passe là, comme si, à cette date, le système rénine-angiotensine n'était plus le facteur de maintien de l'hypertension : en effet la sensibilité devrait être accrue pour qu'on puisse rapporter l'hypertension artérielle de ces animaux à leur rénine circulante dont les taux s'avèrent normaux. Il faut néanmoins noter qu'à l'instant où la sensibilité à l'action vasopressive de l'angiotensine a été déterminée, les rats normaux avaient une tension de base de 83 mm Hg en moyenne, les GOLDBLATT unilatéraux de 122 mm Hg et les GOLDBLATT bilatéraux de 129 mm Hg. Il n'est pas évident qu'on puisse comparer légitimement des réactions pressives à partir de seuils de référence si disparates.

Fig. 29 : SENSIBILITE A L'ANGIOTENSINE :

GOLDBLATT UNILATERAUX

Fig. 30 : SENSIBILITE A L'ANGIOTENSINE :

GOLDBLATT BILATERAUX



Une réserve de surcroit s'impose : nous opérons sur l'animal anesthésié dont la pression artérielle, prise à la carotide au début de l'essai, est de 18 % inférieure à la tension mesurée à la queue de l'animal éveillé ; il se pourrait que dans ces conditions, l'ischémie rénale ne soit plus masquée par l'hypertension artérielle et que l'activité rénine plasmatique soit alors supérieure à celle que l'on saisit chez l'animal dans les conditions standards.

On sait que la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine diminue chaque fois que la rénine circulante augmente (36).

B. Chez le chien :

L'étude de la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine a été réalisée par J. Schwartz et coll. (132) chez le chien rendu hypertendu par défrénation et par sténose de l'artère rénale. L'angiotensine est administrée par voie endoveineuse chez l'animal anesthésié. Les doses d'angiotensine utilisées sont 2,5 et 5 gamma. Ces doses provoquent une augmentation de la pression systolique de :

- 3,9 cm et 5,8 cm Hg en moyenne chez l'animal intact.
- 5,7 et 6,8 cm en moyenne chez l'animal défréné.
- 5,9 cm et 8,7 cm en moyenne chez l'animal rendu hypertendu par GOLDBLATT uni ou bilatéral.

La réponse pressive à la dose uniforme de 0,1 gamma par kg est de :

- 2,8 cm pour la systolique chez l'animal intact
- 4,2 cm chez le chien défréné
- 4,2 cm chez le chien à sténose uni ou bilatérale.

La différence entre le lot témoin et l'un et l'autre groupes de chiens hypertendusest significative.

Il apparaît donc que la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine est augmentée dans l'une et l'autre formes d'hypertension artérielle expérimentale.

C. Chez l'homme :

La sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine a été étudiée par IMBS (87) chez 9 sujets normotendus, 10 sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle bénigne et 5 sujets présentant une hypertension artérielle avec sténose de l'artère rénale. Il détermine chez chaque sujet la dose d'angiotensine nécessaire pour élever la pression diastolique de 20 mm Hg. La "dose pressive" d'angiotensine est exprimée en ng/Kg/minute.

- chez le sujet normal la dose d'angiotensine nécessaire pour élever de 20 mm Hg la pression diastolique est de 9,55 $\pm$ 0,8 ng/kg/minute.

- dans les cas d'hypertension artérielle essentielle elle est de 4,89 $\pm$ 1,08 ng/kg/minute.

Il existe donc dans ces cas une hypersensibilité à l'action pressive de l'angiotensine.

- chez les hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale, les doses d'angiotensine nécessaires pour élever de 20 mm Hg la pression diastolique varient de 5,1 à 23 ng/kg/minute.

Le dosage de la rénine plasmatique donne des chiffres allant de 10 à 107 ng/10 ml de plasma et montre une proportionnalité entre la dose pressive et le taux de rénine plasmatique ; la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine est inversement proportionnelle aux taux de rénine circulante : dans l'hypertension artérielle

rénovasculaire humaine la sensibilité à l'action vasopressive de l'angiotensine était augmentée chaque fois que le taux de rénine plasmatique a été abaissé.

On note donc :

- chez le chien hypertendu renovasculaire une hypersensibilité
- chez le rat une sensibilité normale
- chez l'homme une sensibilité fonction inverse du taux de rénine circulante.

Ces discordances empêchent de conclure ; nous ne pouvons répondre à la question fondamentale : le système rénine-angiotensine a-t-il un rôle déterminant dans l'hypertension rénovasculaire ?

A cette heure où l'hypertension artérielle rénovasculaire ne se différencie plus, ni par le taux de rénine, ni par la sensibilité à l'angiotensine, de l'hypertension artérielle par défrénation, existe-t-il cependant des stigmates biologiques qui la différencient encore de cette forme neurogène d'hypertension artérielle ? nous avons tenté de trouver de telles données discriminantes dans l'étude des compartiments corporels.

II. LES COMPARTIMENTS CORPORELS CHEZ LE CHIEN RENDU HYPERTENDU PAR GOLDBLATT.

DESAULLES dans son travail (35), réalisé parallèlement au notre, a étudié les compartiments corporels dans l'hypertension artérielle. Pourtant la littérature semblait rendre peu probable une différence sensible entre les compartiments corporels du sujet ou de l'animal

hypertendu et ceux du sujet normal. DESAULLES a réalisé son étude chez le chien rendu hypertendu par sténose de l'une ou des deux artères rénales et chez le chien rendu hypertendu par défrénation.

- Chiens sténosés : les compartiments corporels ont été étudiés chez le chien, d'une part 3 à 6 semaines après l'intervention, d'autre part après 2 ou 3 ans d'évolution.

- chez les "sténosés récents" on observe une augmentation significative du sodium échangeable et une légère diminution du potassium échangeable.

- chez les "sténosés anciens" on observe, à l'heure où les taux de rénine plasmatique se sont normalisés, une diminution significative du sodium échangeable ainsi qu'une diminution du potassium échangeable.

- Chiens défrénés : on note chez les défrénés récents une augmentation du sodium extracellulaire mais chez les défrénés anciens on n'observe aucune modification significative.

Les modifications électrolytiques observées chez les "chiens sténosés" suggèrent que l'hypertension rénovasculaire, à ses débuts comme au terme d'une évolution prolongée, se double de modifications des compartiments corporels qu'explique sans doute la surcharge de rénine que ces sujets ont subie.

Devant la complexité des données actuelles et les incertitudes qu'elles comportent, certains auteurs ont pensé trouver la clé de ces problèmes dans l'étude de facteurs hypotenseurs d'origine rénale.

III. FACTEURS HYPOTENSEURS :

De nombreux faits expérimentaux suggèrent l'existence de facteurs hypotenseurs d'origine rénale. On sait que des chiens néphrectomisés maintenus en vie par dialyse péritonéale développent rapidement une hypertension artérielle. Dès 1940 GROLLMAN montre (62) que certains extraits rénaux abaissent la pression artérielle d'animaux rendus hypertendus par GOLDBLATT.

Depuis, plusieurs auteurs ont répété de telles expériences mais il semble qu'une certaine confusion règne, quant à l'origine et à la nature du principe actif mis en cause .

GROLLMAN et HARRISON (59, 60, 62) admettent l'existence de deux formes distinctes d'hypertension d'origine rénale, l'une due à l'élaboration par le rein d'une substance pressive, l'autre provoquée par l'absence d'un facteur antihypertenseur que le rein élabore normalement ; le principe hypotenseur aurait pour origine selon GROLLMAN la partie corticale du rein ; il semble de par ses propriétés s'identifier au principe étudié par MILLIEZ et MEYER (105, 106) bien que ces derniers considèrent que sa source est la medulla.

La substance étudiée est dialysable , active par voie orale et en injection intra-veineuse.

C'est également de la medulla qu'est extrait le principe hypotenseur décrit par MUIRHEAD et coll. d'une part (108, 109) HICKLER et coll. d'autre part (81, 82). L'extrait rénal préparé par MUIRHEAD est capable de prévenir l'hypertension rénoprive et d'abaisser la pression artérielle de l'animal rendu hypertendu par sténose de l'artère rénale. Le principe actif paraît être un lipide.

De la medulla rénale HICKLER extrait un principe actif en intra-veineuse et par voie orale ; son extrait abaisse la pression artérielle de l'animal normal anesthésié et, injecté plusieurs jours durant, ramène à des chiffres normaux la pression artérielle du rat rendu hypertendu par sténose de l'artère rénale. Les propriétés physico-chimiques de la substance isolée par HICKLER l'apparentent aux lipides naturels que sont les prostaglandines. HICKLER a montré de plus, que le taux de lipide vasodépresseur extractible du rein isolé de lapin diminuait après sa perfusion à pression élevée. MORRIS et ROBINSON (107) de leur côté, ont décelé la présence dans le sang veineux rénal, d'une substance vaso-dépressive ; en cas d'hypertension rénovasculaire humaine ils trouvent ce facteur hypotenseur en concentration plus élevée dans la veine du rein non sténosé que dans celle du rein sténosé. Le rein non sténosé subit une pression de perfusion plus élevée que le rein sténosé - Ces observations corroborent donc les travaux de HICKLER sur le rein de lapin perfusé à forte pression.

De telles données etayent les travaux de TOBIAN (150) concernant l'action antihypertensive du rein normal.

Au système rénine-angiotensine s'opposerait ainsi un nouveau facteur humoral, hypotenseur celui-ci.

CONCLUSIONS.

En 1898 TIGERSTEDT et BERGMAN découvrent la rénine. En 1934 GOLDBLATT montre, chez le chien, qu'une pince réduisant le calibre d'une artère rénale provoque une hypertension artérielle. Chez le rat le clampage de l'une ou des deux artères rénales entraîne de même une hypertension artérielle ; cependant cette hypertension ne s'installe que lentement ; elle est maximale aux environs du 30ème jour, alors que l'ischémie rénale qui la provoque, est maximale après l'intervention.

Dans la première partie de notre thèse nous avons montré, qu'à l'heure où l'hypertension artérielle se manifeste, la réduction du flux plasmatique rénal devenait moins marquée ; l'hypertension artérielle corrige partiellement les effets de la sténose de l'artère rénale. Dans le parenchyme rénal ischémié nous avons observé une diminution significative des taux de noradrénaline tissulaire : les taux en effet passent de 0,172 μg en moyenne par gramme de rein au départ, 0,036 μg par gramme de rein au 4ème jour : là encore, quand l'hypertension artérielle s'est manifestée le taux des catécholamines rénales s'est presque normalisé. La spécificité rénale de cette réaction à l'ischémie n'a pas été précisée ; il se peut qu'elle explicite en partie la diminution des résistances artériolaires rénales survenant après le clampage du tronc de l'artère rénale.

L'hypertension rénovasculaire a été rapportée à l'hypersécrétion de rénine que toute ischémie rénale provoque. La rénine sécrétée par les cellules épithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire est une enzyme : elle scinde de la molécule d'angiotensinogène un décapeptide rapidement transformé dans le sang en un octapeptide l'angiotensine II, agent presseur très actif. Le dosage de l'angiotensine n'est pas encore assez sensible pour permettre de déterminer des taux plasmatiques physiologiques. Les techniques radioimmunochimiques auront peut-être un

jour prochain la sensibilité suffisante. Seule la technique de dosage de la rénine plasmatique est aujourd'hui au point ; dans la deuxième partie de notre thèse, grâce à cette technique, nous avons étudié les mécanismes de régulation de la sécrétion de rénine. Toute réduction du flux plasmatique rénal, qu'elle soit induite par la saignée ou la restriction sodique, augmente la sécrétion ; toute surcharge en sel la réduit. Par quel mécanisme exact le flux plasmatique rénal, ou un des paramètres qui pourraient lui être liés, contrôlent-ils cette sécrétion ? La réponse reste en suspens. Nous avons montré que les variations de pression qui s'exercent sur le pôle vasculaire de l'appareil juxtaglomérulaire ne sont peut-être pas seules en cause : toute augmentation de la pression intra-urétérale bloque l'augmentation de la sécrétion de rénine qu'induit normalement la saignée ; l'augmentation de la pression intra-urétérale pourtant ne modifie pas le flux plasmatique rénal ; nous pensons que les pressions qui s'exercent sur le pôle tubulaire (au niveau de la macula densa) de l'appareil juxtaglomérulaire interviennent elles aussi dans les mécanismes de régulation de la sécrétion de rénine.

Dans la troisième partie de la thèse, nous avons étudié les variations de la sécrétion de rénine au cours de différentes formes d'hypertensions artérielles expérimentales et humaines. Nous avons constaté chez le rat l'augmentation du taux de rénine plasmatique au 15ème jour après l'instauration de la sténose ; 15 jours plus tard les taux de rénine étaient à nouveau normaux. Chez le chien l'évolution a été identique, à cette nuance près que la normalisation des taux de rénine n'est intervenue qu'à partir du 4ème mois. Dans l'hypertension artérielle rénovasculaire humaine il nous semble qu'il en soit de même mais le retour de la rénine plasmatique à des taux normaux ne se fait là qu'après des années d'évolution.

A la réserve près des hypertensions artérielles rénovasculaires évoluant depuis des années, le dosage des taux de rénine plasmatique

permet de préjuger de l'origine rénale ou cryptogénétique d'une hypertension artérielle humaine.

Les hypertensions artérielles rénovasculaires anciennes, à taux de rénine plasmatique normal (que le sujet soit en clino- ou en orthostatisme) et à taux de rénine normal dans le sang veineux efférent rénal ne répondent pas à l'acte chirurgical (qu'il s'agisse d'une néphrectomie ou d'une intervention de chirurgie vasculaire restauratrice).

L'intérêt de l'étude de la rénine dans l'hypertension artérielle rénovasculaire est évident. On ne peut affirmer cependant que la rénine soit le seul facteur rénal impliqué dans l'hypertension artérielle rénovasculaire : l'existence d'un principe hypotenseur d'origine rénale est vraisemblable ; on ne peut préjuger aujourd'hui de son intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMS M. & SOBIN S. :
Latex rubber capsule for producing hypertension in rats by perinephritis
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 64 : 412 (1947)

2. ALWENS W. :
Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der mecanischen Theorie der nephritischen Blutdrucksteigerung.
Deutsch. Arch. Klin. Med. 98 : 137 (1909)

3. BERTLER A., CARLSSON A. & ROSENGREN E. :
A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.
Acta Physiol. scand. 44 : 273 . (1958)

4. BINET L., LEBLANC M. & DEJAIRS P. :
Mesures simultanées de la clearance de l'inuline et de la clearance de l'acide para-amino-hippurique chez le rat.
J. Physiologie 48 : 803 (1956)

5. BING J. :
Morphological aspects of the renin-angiotensin system
Danish med. Bull. 11 : 24 (1964)

6. BING J. & KAZIMIERCZAK J. :
Renin content of different parts of the juxtaglomerular apparatus.
Acta path. microbiol. scand. 54 : 80 (1962)

7. BLACKETT R.B., De POORTER A., PICKERING G.W., SELLERS A.L. & WILSON G.M.
Hypertension produced in the rabbit by long continued infusions of renin.
Clin. Sci. 9 : 223 (1950)

8. BOUCHER R. & GENEST J. :
Improvement in methodology for measurement of plasma renin activity.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 44 : 181 (1966)

9. BOUCHER R., VEYRAT R., De CHAMPLAIN J. & GENEST J. :
New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels.
Canad. Med. Ass. J. 90 : 194 (1964)

10. BRAUN-MENENDEZ E. :
Pharmacology of renin and hypertensin
Pharmacol. Rev. 8 : 25 (1956)

11. BRAUN-MENENDEZ E., FASCIOLO J.C., LELOIR L.F., MUNOZ J.M. & TAQUINI A.C. :
Renal hypertension : Charles C. Thomas ed. Springfied : 1 vol. (1946)

12. BRAUN-MENENDEZ E. & PAGE I.H. :
Suggested revision of nomenclature-angiotensin.
Science 127 : 242 (1958)

13. BRICE J.G., DOWSETT D.J. & LOWE R.D. :
Haemodynamic effects of carotid artery stenosis.
Brit. Med. J. 11 : 1363 (1964)

14. BRIGHT R. :
Reports of medical cases, selected with a view of illustration the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy.
Longmans. London (1827)

15. BRIGHT R. :
Tabular view of morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine, with observations.
Guy's hosp. Rev. 1 : 380 (1836)

16. BROWN J.J., CHAPUIS G. & ROBERTSON J.I.S. :
The effe ct of prolonged intravenous infusion of angiotensin in the rabbit.
Clin. Sci. 26 : 165 (1964)

17. BRUNNER H. :
Angiotensin Bildung im Serum intakten und nephrectomierten Ratten.
Arch. exp. Path. Pharmak. 243 : 359 (1962)

18. BUMPUS F.M. :
Factors affecting formation and destruction of angiotensin. CIHTA - Symposium on hypertension Ed. by Milliez. Paris. Expansion Scient. pp. 3 - 9 (1965)

19. BUMPUS F.M., SCHWARTZ H. & PAGE I.H. :
Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin.
Science 125 : 886 (1957)

20. BUMPUS F.M., SCHWARTZ H. & PAGE I.H. :
Synthesis and properties of angiotonin.
Circulation 17 : 668 (1958)

21. CANNON W.B. & LISSAK K. :
Evidence for adrenaline in adrenergic neurones.
Am . J. Physiol. 125 : 765 (1939)

22. CARPENTER C.C.J., DAVIS J.O., HOLMAN J.E., AYERS C.R. & BAHN R.C. :
Study on the response of the transplanted kidney and the transplanted adrenal gland to thoracic inferior cava renal constriction.
J. Clin. Invest. 40 : 196 (1961)

23. COHEN G. & GOLDENBERG M. :
The simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma.
J. Neurochem. 2 : 58 (1957)

24. COLLINGS W.D., REMINGTON J.W., HAYS H.W. & DRILL V.A. :
A modified method for the preparation of renin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 44 87 (1940)

25. COLLINS D.A. & HAMILTON A.S. :
Changes in the renin - angiotonin system in hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol. 140 : 499 (1944)

26. COLLINS D.A. & HARACAL C.D. :
Changes in hypertensinase and hypertensinogen following nephrectomy :
Circulation Res. 2. : 196 (1954)

27. COOK W.F. :
Renin and the juxtaglomerular apparatus. In : Hormones and the Kidney.
Mem. Soc. Endocrin n° 13 ; ed. by P.C. Williams
Academic Press. New-York p. 247 - 254 (1963)

28. COOK W.P. & PICKERING G.W. :
The location of renin in the kidney.
Biochem. Pharmacol. 9 -10 : 165 (1962)

29. CORCORAN A.C. & PAGE I.H. :
Renal blood flow in experimental renal hypertension.
Am. J. Physiol. 135 : 361 (1942)

30. DAVIS J.O. :
Importance of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. In : Hormones and the kidney
Mem. Soc. Endocrin. n° 13 ed by P.C. Williams
Academic Press New-York p. 325-339 (1963)

31. DAVIS J.O., BINNION P.F., BROWN T.C. & JOHNSTON C.I. :
Mechanisms involved in the hypersecretion of aldosterone during sodium depletion.
Circulation Res. 18-19 : suppl. 1 : 1-143,(1966)

32. DAVIS J.O., HARTROF P.M., TITUS E.O., CARPENTER C.C.J., AYERS C.R. & SPIEGEL H.E. :
The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 41 : 378 (1962)

33. DEANE H.W. & MASSON G.M.C. :
Adrenal cortical changes in rats with various types of experimental hypertension.
J. Clin. Endocrin. 11 : 193 (1951)

34. DE BONO E., LEE G. de J., MOTTRAM F.R., PICKERING G.N., BROWN J.J., KEEN H., PEART W.S. & SANDERSON P.H. :
The action of angiotensin in man.
Clin. Sci. 25 : 123 (1963)

35. DESAULLES E. :
Les compartiments corporels chez le chien hypertendu
Thèse de médecine. Strasbourg (1966)

36. DESAULLES (Mme) E.F. :
Etude de la sensibilité du rat à l'action pressive de l'angiotensine.
Thèse de médecine - Strasbourg (1966)

37. DEXTER L. :
The hypertensinase content of plasma of normal, hypertensive and nephrectomized dog.
Ann. intern. Med. 17 : 447 (1942)

38. DEXTER L., FRANCK, HAYNES, ALTSCHULE :
Traumatic shock ; VI : the effect of hemorrhagic shock on the concentration of renin and hypertensinogen in the plasma of unanesthetized dogs.
J. Clin. Invest. 22 : 847 (1943)

39. DEXTER L., HAYNES F.W. & BRIDGES W.C. :
The renal humoral pressor mechanism in man. I : preparation and assay of human renin, human hypertensinogen and hypertensin.
J. Clin. Invest. 24 : 62 (1945)

40. DICKER E. :
Un rein en voie d'autolyse donne naissance à des produits hypertenseurs.
C.R. Soc. Biol. Paris 126 : 88 (1937)

41. DICKER S.E. & HELLER H. :
Renal action of posterior pituitary extract and its fractions as analysed by clearance experiments on rats.
J. Physiol. 104 : 353 (1946)

42. DRURY D.R. :
The production by a new method of renal insufficiency and hypertension in the rabbit
J. Exper. Med. 68 : 693 (1938)

43. EDELMAN R. & HARTROFT P.M. :
Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through use of the fluorescent antibody technique.
Circulation Res. 9 : 1069 (1961)

44. EHRLEN I. :
Fluorimetric determination of adrenaline
Farm. Rev. (Stockholm) 47 : 242 (1948)

45. ELLIOT D.F. & PEART W.S. :
Amino-acid sequence in a hypertensin
Nature - London. 177 : 527 (1956)

46. EULER U.S. von & ORWEN L. :
Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline.
Acta Physiol. scand. 33 suppl. 118 : 1 (1955)

47. FASCIOLO J.C., LELOIR L.F., MUNOZ J.M. & BRAUN-MENENDEZ E. :
On the specificity of renin-Science 92 : 554 (1940)

48. FRIEDMAN M. :
The creatinine, inulin and hippurate clearance in the rat.
Am. J. Physiol. 148 : 387 (1947)

49. FRIEDMAN S.M., & LIVINGSTONE C.A. :
The estimation of renal funtion in the rat by the use of diiodrast and inulin.
Am. J. Physiol. 137 : 564 (1942)

50. FRIEDMAN S.M., POLLEY J.R. & FRIEDMAN C.L. :
The clearance of inulin and sodium p. amino-hippurate in the rat.
Am. J. Physiol. 150 : 340 (1947)

51. FRIEDMAN M., SUGARMAN H. & SELZER A. :
The relationship of renal blood pressure and blood flow to the production of experimental hypertension.
Am. J. Physiol. 134 : 493 (1941)

52. GENEST J., NOWACZYNSKI W., KOIW E., SANDOR T. & BIRON P.
Adrenocortical function in essential hypertension : In "Essential hypertension" an international Symposium ed. by. E. Buchborn and K.D. Bock p. 126-146. Springer Verlag Berlin 1960.

53. GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R. & SUMMERVILLE W.W. :
Studies on experimental hypertension . I. : Production of persistent elevation of systemic blood pressure by means of renal ischaemia.
J. Exp. Med. 59 : 347 (1934)

54. GOLDBLATT H., KATZ Y.J., LEWIS H.A. & RICHARDSON E.:
Studies on experimental hypertension : The bioassay of renin.
J. Exp. Med. 77 : 309 (1943)

55. GOORMAGHTIGH N. :
La fonction endocrine des artérioles rénales
Librairie Fonteyn - Louvain (1942)

56. GOORMAGHTIGH N. :
L'appareil neuro-myo-artériel juxtaglomérulaire du rein ; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère.
C.R. : Soc. Biol. 124 : 293 (1936)

57. GREEN A.A., & BUMPUS F.M. :
The purification of hog renin substrat
J. Biol. Chem. 210 : 281 (1954)

58. GROLLMAN A. :
A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57 : 102 (1944)

59. GROLLMAN A. :
The humoral role of the kidney in hypertension
In "International Club on arterial hypertension"
L'Expansion ed. 169 - 176 (1965)

60. GROLLMAN A. & HARRISON T.R. :
Further studies of the separation from kidney tissue of a substance capable of reducing the blood pressure in experimentally induced hypertension
J. Pharmacol. exp. Ther. 78 : 174 (1943)

61. GROLLMAN A. & WILLIAMS J.R. : Experimental chronic hypertension in the rat.
Am. J. Med. Sci. 204 : 73 (1942)

62. GROLLMAN A., WILLIAMS J.R. (Jr) & HARRISON T.R. :
The preparation of renal extracts capable of reducing the blood pressure of animals with experimental renal hypertension.
J. Biol. Chem. 134 : 115 (1940)

63. GROSS F. :
Adrenocortical function and renal pressor mechanism in experimental hypertension.
In "Essential hypertension", an international symposium Springer Verlag Berlin p. 92-111 (1960)

64. GROSS F. & HESS R. :
Histochemical changes in kidneys and in salivary glands of rats with experimental hypertension
Proc. Soc. exp. Biol. 104 : 509 (1960)

65. GROSS F., LOUSTALOT P. & SULSER F. :
Die Bedeutung von Kochsalz für den Cortexon Hochdruck der Ratte und den Gehalt des Nieren an pressorischen Substanzen
Arch. exp. Path. Pharmak 229 : 381 (1956)

66. GROSS F., REGOLI D. & SCHAECHTELIN G. :
Renal content and blood concentration of renin
In "Hormones and the kidney"Academic Press London p. 293 - 300 (1963)

67. GROSS F. & SULSER F. :
Wirkungsverstärkung von Renin und Nierenextrakt an der nierenlosen Ratte.
Arch. exp. Path. Pharmak. 229 : 338 (1956)

68. HAAS E. & GOLDBLATT H. :
Renin content of kidneys in experimental renal and human essential hypertension.
Am. J. Physiol. 197 : 1103 (1958)

69. HAAS E., GOLDBLATT H., GIPSON E. C. & LA VERA L. :
Extraction, purification and assay of human renin free of antiotensinase.
Circul. Res. 19 : 739 (1966)

70. HAAS E., LAMFROM H. & GOLDBLATT H. :
Isolation and purification of hog renin
Arch. Biochem. Biophys. 42 : 368 (1953)

71. HAGGENDAL J. :
An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissues.
Acta physiol. scand. 59 : 242 (1963)

72. HARTROFT P.M. :
Juxtaglomerular cells.
Circulation Res. 12 : 525 (1963)

73. HARTROFT P.M. & HARTROFT W.S. :
Studies on renal juxtaglomerular cells. I : variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate.
J. Exp. Med. 97 : 415 (1953)

74. HARTROFT P.M., SUTHERLAND L.E. & HARTROFT W.S. :
Juxtaglomerular cells as the source of renin : further studies with the fluorescent antibody technique and the effect of passive transfer of antirenin
Canad. Med. Ass. J. 90 : 163 (1964)

75. HATT P.Y., BERJAL G., BONVALET J.P. & DURAND M. :
L'appareil juxtaglomérulaire dans l'hypertension artérielle. C.I.H.T.A.
Symposium on hypertension ; Ed. by P. MILLIEZ - Paris. Expansion Scientifique p. 114 (1965)

76. HAYNES F.W. & DEXTER L. :
The hypertensinogen concentration of the plasma of patients with various diseases
Fed. Proc. 2 : 20 (1943)

77. HAYNES F.W. & DEXTER L. :
Renal humoral pressor mechanism in man.IV: The hypertensinogen content of plasma of normal subjects and patients with various diseases.
J. Clin. Invest. 24 : 78 (1945)

78. HELMER O.M. & PAGE I.H. :
Purification and some properties of renin
J. Biol. Chem. 127 : 757 (1939)

79. HERING H.E. :
Die reflektorische Selbsteuerung des Blutdruckes vermittelts der blutdruckzügler
Zschr. Kreislaufforsch. 19 : 410 (1927)

80. HESS R. & PEARSE A.G.E. :
The significance of the renal glucose - 6 - phosphate deshydrogenase in experimental hypertension in the rat.
Brit. J. Exp. Path. 40 : 243 (1959)

81. HICKLER R.B. , BIRBARI A.E. ; KAMM D.E. & THORN G.W. :
Studies on a vasodepressor and antihypertensive lipid of rabbit renal medulla. In "International Club on arterial hypertension"
L'Expansion ed. p. 188 (1965)

82. HICKLER R.B., LAULER D.P., SARAVIS C., VAGNUCCI A.I., STEINER G. & THORN G.W. :
Vasodepressor lipid from the renal medulla
Canad. med. Ass. J. 90 : 280 (1964)

83. HOUSSAY B.A. & FASCIOLO J.C. :
Demonstraction del mecanismo humoral de la hipertension nefrogena
Bol. Acad. nac. Med. Buenos-Aires p. 342 (1937)

84. HOUSSAY B.A. & FASCIOLO H.C. :
Secretion hipertensora del rinon isquemiado
Rev. Soc. Argent. Biol. 13 : 284 (1937)
Secretion hypertensive du rein ischémié.
C.R. Soc. Biol. Paris 127 : 147 (1938)

85. HUEBER E.F.V. :
Uber eine einfache Metode, Adrenaline im strömenden Blut nachzuweisen
Klin. Wschr. 19 : 664 (1940)

86. HUIDOBRO F. & BRAUN-MENENDEZ E. :
The secretion of renin by intact kidney.
Amer. J. Physiol. 137 : 47 (1942)

87. IMBS J.L. :
Rénine, angiotensine et hypertension artérielle.
Thèse de Médecine. Strasbourg 1966.

88. IMBS J.L., BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F. & ROBERTSON J.I.S. :
Plasma renin concentration in conscious rabbits during pressor infusions of renin.
Clin. Sci. 32 : 83 (1967)

89. JANEWAY T.C. :
Note on the blood pressive changes following reduction of the renal arterial circulation.
Proc. Soc. exp. Biol. 6 : 109 (1908)

90. KATZ Y.L. & GOLDBLATT H. :
Studies on experimental hypertension ; the purification of renin.
J. Exp. Med. 78 : 67 (1943)

91. KATZENSTEIN M. :
Experimenteller Beitrag zur Erkenntnis der bei Nephritis auftretenden Hypertrophie des linken Herzens, Virschows Arch. f. path. Anat. 182 : 327 (1905)

92. KLAUS D. & BIRON P. :
Electrophoretic behaviour of serum angiotensinase.
Nature 204 : 381 (1964)

93. KOCH E. & MIES H. :
Kronischer arterieller Hochdruck durch experimentelle dauerausschaltung des Blutdruckzügler.
Krankheitsforschung 7 : 241 (1929)

94. KOHLSTAEDT K.G., HELMER O.M. & PAGE I.H. :
Activation of renin by blood colloïds.
Proc. Soc. Exp. Biol. 39 : 214 (1938)

95. KOHLSTAEDT K.G., PAGE I.H. :
The liberation of renin by perfusion of kidneys following reduction of pulse pressure
J. Exp. Med. 72 : 201 (1940)

96. KOUNTZ S., TUTTLE K.L., COHN L.H., ESCHELMAN L.T. & COHN R. :
Factors responsible for acute tubular necrosis following lower aortic surgery
J.A.M.A. 183 : 447 (1963)

97. LELOIR L.F., MUNOZ J.M., BRAUN-MENENDEZ E. & FASCIOLO J.C. :
Dosaje de la renina.
Rev. Soc. Argent. Biol. 16 : 635 (1940)

98. LELOIR L.F., MUNOZ J.M., BRAUN-MENENDEZ E. & FASCIOLO J.C. :
Secrétion de rénine et formation d'hypertensine.
C.R. Soc. Biol. 134 : 487 (1940)

99. LEVER A.F., ROBERTSON J.I.S. & TREE M. :
The estimation of renin in plasma by an enzyme kinetic technique.
Biochem. J. : 91 : 346 (1964)

100. LEVY S.E., ROBINSON C.S. & BLALOCK A. :
The effect of altering the renal blood pressure and blood flow on the glomerular filtration of a transplanted kidney in unanesthetized dog.
Am. J. Physiol. 123 : 383 (1938)

101. LIPPMAN R.W. :
Clearances as a mesure of renal function in the rat
Am. J. Physiol. 152 : 27 (1948)

102. LUND A. :
Fluorimetric determination of adrenaline in blood ; the chemical constitution of adrenolutine.
Acta Pharmacol. Toxicol. 5 : 121 (1949)

103. LUND A. :
Simultaneous fluorimetric determinations of adrenaline and noradrenaline in blood.
Acta Pharmacol. Toxicol. 6 : 137 (1950)

104. MASON M., BLALOCK A. & HARRISON T. :
The direct determination of the renal blood flow and renal oxygen consumption of the unanesthetized dogs
Am. J. Physiol. 118 : 667 (1937)

105. MEYER P., KHOUKAZ M., ALEXANDRE J.M., DEVAUX C., LAGRUE G. & MILLIEZ P. :
Activité rénine plasmatique et activité vaso-dépressive rénale dans l'hypertension rénale humaine et expérimentale
Path. et Biol. 15 : 625 (1967)

106. MILLIEZ P., MEYER P. & LAGRUE G. :
Action hypotensive d'un extrait de rein chez le lapin en hypertension artérielle expérimentale
Path. et Biol. 11 : 184 (1963)

107. MORRIS R.E. (Jr.) & ROBINSON P.R. :
A method for determination of angiotensin II in human blood
Bull. Johns Hopk. Hosp. 114 : 127 (1964)

108. MUIRHEAD E.E., BOOTH E., BROOKS B., KOSINSKI M., DANIELS E.G. & HINMAN J.W. :
Renomedullary antihypertensive principle in renal hypertension.
J. Lab. Clin. Med. 64 : 989 (1964)

109. MUIRHEAD E.E., DANIELS E.G. & HINMAN J.W. :
Renomedullary antihypertensive principle. In "International Club on arterial hypertension".
L'Expansion ed. p. 177 (1965)

110. MUNOZ J.M., TAQUINI A.C., BRAUN-MENENDEZ E., FASCIOLO J.C. & LELOIR F. :
Metodo para la medicion de la renina humana
Rev. Soc. argent. Biol. 19 : 321 (1943)

111. OBERLING C. & HATT P.Y. :
Etude de l'appareil juxtaglomerulaire du rat au microscope électronique
Ann. Anat. Path. 5 : 441 (1960)

112. PAGE I.H. :
The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis
J. Am. Med. Assoc. 113 : 2046 (1939)

113. PAGE I.H. :
On the nature of pressor action of renin
J. Exp. Med. 70 : 521 (1939)

114. PAGE I.H. & HELMER O.M. :
A crystalline pressor substance, angiotonin
Proc. Central Soc. Clin. Res. Chicago 12 : 17 (1939)

115. PAGE I.H. & HELMER O.M. :
A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator.
J. Exp. Med. 71 : 29 (1940)

116. PAGE I.H. & HELMER O.M. :
Angiotonin - activator, renin and angiotonin inhibitor and the mechanism of angiotonin tachyphylaxis in normal, hypertensive and nephrectomized animals.
J. Exp. Med. 71 : 495 (1940)

117. PAGE I.H., HELMER O.M. PLENTL A.A., KOHLSTAEDT K.G. & CORCORAN A.C. :
Suggested change in designation of "renin-activator" (hypertensinogen) to "renin - substrat" (alpha 2 globuline)
Science 98 : 153 (1943)

118. PAGE E.W., PATTON H.S. & OGDEN E. :
The effect of pregnancy on experimental hypertension.
Am. J. Obstetr. Gynecol. 41 : 53 (1941)

119. PICKENS P.T., BUMPUS F.M., LLOYD A.M., SMEBY R.R. & PAGE I.H. :
Measurement of renin activity in human plasma
Circulation Res. 17 : 438 (1965)

120. PICKERING G.W. & PRINZMETAL M. :
Experimental hypertension of renal origin in the rabbit
Clin. Sci. 3 : 357 (1938)

121. PICKERING G.W. & PRINZMETAL M. :
Some observations on renin, a pressor substance contained in normal kidney, together with a method for its biological assay
Clin. Sci. 3 : 211 (1938)

122. PRICE H.L. & PRICE M.L. :
The chemical estimation of epinephrine and norepinephrine in human and canine plasma : a critique of the trihydroxyindole method.
J. Lab. Clin. Med. 50 : 769 (1957)

123. REGOLI D., HESS R., BRUNNER H., PETERS G. & GROSS F. :
Interrelation-ship of renin content in kidney and blood pressure in renal hypertensive rats
Arch. Int. Pharmacodyn. 140 : 416 (1962)

124. ROBERSTON (Jr.) A.L., SMEBY R.R., BUMPUS F.M.&PAGE I.H.:
Production of renin by human juxtaglomerular cells in vitro.
Circulation Res. 18 :(suppl.1) (1966)

125. RONDELL P.A., Mc VAUGH R.B. & BOHR D.F. :
Evidence for humoral factors in renoprival hypertension.
Circulation 17 : 714 (1958)

126. SAPIRSTEIN L.A., OGDEN E. & SOUTHARD F.D. Jr :
Renin - like substance in blood after hemorrhage
Proc. Soc. exp. Biol. 48 : 505 (1941)

127. SCHAFFENBURG C.A., HAAS E. & GOLDBLATT H. :
Concentration of renin in kidneys and angiotensinogen in serum of various species
Am. J. Physiol. 199 : 788 (1960)

128. SCHLEGEL J.V., SMITH B.G. & O'DELL R.M. :
Estimation of effective renal plasma flow using I^{131} labeled hippuran
J. Appl. Physiol. 17 : 80 (1962)

129. SCHWARTZ J. & BLOCH R.B. :
Hypertonie und Aldosterone : Symposium über Aldosterone - Springer Verlag Berlin p. 14 (1963)

130. SCHWARTZ J., BLOCH R.B. & VELLY J. :
Relation between renin, aldosterone and exprimental hypertension in rats.
Can. Med. Ass. J. 90 : 243 (1964)

131. SCHWARTZ J., BLOCH R.B. & VELLY J. :
Aldosterone et hypertension artérielle. In "Acquisitions médicales récentes"
L'Expansion ed. Paris p. 209 (1964)

132. SCHWARTZ J.,BLOCH R.B., KIENY R., JURASCHECK F. & FONTAINE J.L.
Variations des taux de rénine plasmatique et de la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine chez le chien hypertendu par défrénation ou par sténose de l'artère rénale.
Path. Biol. 15 : 35 (1967)

133. SCHWARTZ J., VELLY J., BLOCH R. & IMBS J.L. :
Le taux de rénine dans le rein de sujets cirrhotiques oedémateux.
C.R. Soc. Biol. 156 : 2111 (1962)

134. SCHWYZER R., ISELIN B., KAPPELER H., RINIKER B., RITTEL W. & ZUBER H.
Synthese hochwirksamer Octapeptide mit der vermutlichen Aminosauersequenz des noch unbekannten Hypertensin II und rinderseum
Helv. Chim. Acta 41 : 1287 (1958)

135. SELYE H. & STONE H. :
Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which usually accompany malignant hypertension
J. of. Urol. 56 : 399 (1946)

136. SKEGGS L.T., KAHN J.R., LENTZ K.E. & SHUMWAY N.P. :
The preparation purification and amino-acid sequence of a polypeptide renin substrate.
J. Exp. Med. 106 : 439 (1957)

137. SKEGGS L.T., Jr. , KAHN J.R. & SHUMWAY N.P. :
The preparation and function of hypertensin converting enzyme
J. Exp. Med. 103 : 295 (1956)

138. SKEGGS L.T. Jr. , LENTZ K.E., KAHN J.R. & SHUMWAY N.P. :
The synthesis of tetradecapeptide renin substrate.
J. Exp. Med. 108 : 283 (1958)

139. SKINNER S.L., Mc CUBBIN J.W. & PAGE I.H. :
Renal baroreceptor control of renin secretion
Science 141 : 814 (1963)

140. SKINNER S.L., Mc CUBBIN J.W., PAGE I.H. :
Renal baroreceptor control of acute renin release in normotensive, nephrogenic and neurogenic hypertensive dogs
Circulation Res. 15 : 522 (1964)

141. SKINNER S.L., Mc CUBBIN J.W. & PAGE I.H. :
Control of renin secretion.
Circulation Res. 15 : 64 (1964)

142. SMITH H.W. :
The kidney : structure and function in health and disease
Oxford University Press New-York (1951)

143. SWINGLE W.W., TAYLOR A.R., COLLINGS W.D. & HAYS H.W. :
Preparation and bioassay of renin
Am. J. Physiol. 127 : 768 (1939)

144. TAQUINI A.C. :
Production de substance hypertensive par le rein ischémié.
C.R. Soc. Biol. Paris 130 : 459 (1939)

145. TAQUINI A.C., BLAQUIER P., TAQUINI A.C. Jr. :
On the production and role of renin
Canad. Med. Ass. J. 90 : 210 (1964)

146. TIGERSTEDT R. & BERGMAN P.G. :
Niere und Kreislauf.
Scand. Arch. Physiol. 8 : 223 (1898)

147. TOBIAN L. :
Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol. Rev. 40 : 280 (1960)

148. TOBIAN L., BRADEN M. & MANEY J. :
The effect of unilateral renal denervation on the secretion of renin.
Fed. Proc. 24 : 405 (1965)

149. TOBIAN L., COFFEE K., FERREIRA D. & MENLI J. :
The effect of renal perfusion pressure on the net transport of sodium out of distal tubular urine as studied with the stop-flow technique.
J. Clin. Invest. 43 : 118 (1964)

150. TOBIAN L., SCHONNING S. & SEEFELDT C. :
The influence of arterial pressure on the antihypertensive action of a normal kidney, a biological servomechanism.
Ann. intern. Med. 60 : 378 (1964)

151. TOYNBEE J. :
On the intimate structure of the human kidney and on the changes which its several component parts undergo In "Bright's disease".
Med. Chir. Trans 29 : 303 (1846)

152. VANDER A.J. & MILLER R. :
Control of renin secretion in anesthetized dogs.
Fed. Proc. 23 : 467 (1964)

153. VENDSALU A. :
Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma
Acta Physiol. scand. 49 suppl. 173 p. 123

154. VERNIORY A. & POTVLIEGE P. :
Effects of cortexone and salt on renin content, juxtaglomerular index and renal hypertension in rabbits
Proc. Soc. exp. Biol. 115 : 18 (1964)

155. WAGONER R.D., TAUXE N., MAHER F.T. & HUNT J.C. :
Measurement of effective renal plasma flow with sodium iodo-hippurate I^{131}.
J.A.M.A. 187 : 811 (1964)

156. WATSCHINGER B. & WERNER G. :
Veränderung der Nierenfunktion nach einseitiger Nephrektomie
Wiener Ztschr. f. inn. Med. 11 : 435 (1949)

157. WEIL-MALHERBE H. & BONE A.D. :
The chemical estimation of adrenaline-like substances in blood.
Biochem. J. 51 : 311 (1952)

158. ZBINDEN F. :
Neues Verfahren zur experimentellen Erzeugung permanenten bzw reversiblen Hochdruckes durch standardisierte Kompression der Niere.
Helv. Physiol. Acta 4 : 513 (1946)

159. ZIEGLER M. & GROSS F. :
Effect of blood volume changes on renin - like activity in blood
Proc. Soc. exp. Biol. 116 : 774 (1964)

160. ZIMMERMANN K. W. :
Uber den Bau des Glomerulus der Säugetiere
Z. Mikr. Anat. Forsch. 32 : 176 (1932)

SECONDE THESE

Propositions données par la Faculté :

DONNEES ACTUELLES SUR LA GASTRINE

VU,
STRASBOURG, le 6 Novembre 1967
LE PRESIDENT DU JURY,

P. METAIS

VU ET APPROUVE,
STRASBOURG, le 8 Novembre 1967
LE DOYEN DE LA FACULTE DE PHARMACIE

M. HASSELMANN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
STRASBOURG, le 15 Novembre 1967
LE DOYEN DE LA FACULTE DE PHARMACIE
M. HASSELMANN.

TABLE DES MATIERES

Pages

PREMIERE PARTIE.

HISTORIQUE 1

LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES RENALES EXPERIMENTALES : DONNEES TECHNIQUES. 3

I. Hypertension artérielle par striction des vaisseaux afférents au rein 3

A. Technique de Pickering et Prinzmetal 3

B. Technique de Drury 3

C. Technique de Selye 4

II. Hypertension artérielle par compression du parenchyme rénal 4

A. La périnéphrite constrictive 5

B. La compression directe du parenchyme rénal 5

III. Technique personnelle 6

LE FLUX PLASMATIQUE RENAL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE DE TYPE GOLDBLATT 13

I. Introduction 13

II. Technique d'étude 14

III. Résultats : 15

A. Rats témoins 16

B. Rats à Goldblatt bilatéral 16

IV. Discussion 20

V. Conclusion 22

LES CATECHOLAMINES DANS LE PARENCHYME RENAL ISCHEMIE 25

Historique 25
I. Problèmes techniques : 25

- Extraction des catécholamines 26
- Formation des dérivés fluorescents 26
- Stabilisation des dérivés fluorescents 27
- Dosage et différenciation adrénaline-noradrénaline 27

II. Notre technique : 28

- Prélèvement des organes et préparation des extraits 28
- Extraction des catécholamines 28
- Etape fluorimétrique 29

III. Résultats : 31

- Chez le rat normal 31
- Rat rendu hypertendu par Goldblatt 33
  Goldblatt unilatéraux 33
  Goldblatt bilatéraux 36

DEUXIEME PARTIE.

LA RENINE 39

I. Origine de la rénine 39
A. Histologie de l'appareil juxtaglomérulaire 39
B. Origine de la rénine 41

II. Nature de la rénine : 42
A. Historique 42
B. Propriétés chimiques 44
- Stabilité 44
- Agents précipitants 44
- Réactions 44

III. L'angiotensinogène 45

IV. L'enzyme de conversion 46

V. L'angiotensine 46
A. Structure 46
B. Propriétés chimiques 47

VI. Les angiotensinases 47

VII. Actions pharmacologiques de la rénine et de l'angiotensine 48
A. Action pressive 48
- Rénine 48
- Angiotensine 48
B. Contrôle de la sécrétion d'aldostérone 49

DOSAGE DE LA RENINE. 53

I. Définition des unités 53
II. Dosage de la rénine dans le parenchyme rénal 54
A. Dosage dans le parenchyme rénal du rat 54
B. Dosage dans le parenchyme rénal du lapin 55

C. Dosage dans le parenchyme rénal humain 56

III. Dosage de la rénine plasmatique 58

A. Technique indirecte : Leloir 58
B. Technique de Lever, Robertson et Tree 59
C. Incubation directe du plasma à étudier 60
- Technique de Bumpus 60
- Technique de Boucher 60

. Principe 60
. Description de la technique 60
Réactifs et matériel 60
Prélèvements sanguins 61
Etape chimique 61
Préparation du Dowex 61
Dosage 62
Etape biologique 63
. Modifications apportées à la technique de Boucher 64
Préparation du Dowex 64
Addition d'un inhibiteur de l'angiotensinase 64
Elution 64
Séchage 65
Addition de glycocolle 65
Problème des extraits hypotenseurs 66

. Résultats 67
Activité rénine plasmatique chez le rat normal 68
Activité rénine plasmatique chez le chien 69
Activité rénine plasmatique chez l'homme normal 70

REGULATION DE LA SECRETION DE LA RENINE. 71

I. Modifications de l'hémodynamique rénale et sécrétion de rénine 71

II. Modifications de la volémie et sécrétion de rénine 73

A. Influence de la saignée 73

- La saignée chez le rat 73
- La saignée chez le lapin 74

B. Bilan sodique négatif 77

C. Surcharge sodique 77

D. Surcharge potassique 78

III. La théorie bipolaire : 79

A. Expériences sur le rat 80

1. Ligature de l'uretère 80

Evolution tensionnelle 81

Variations des taux de rénine 81

2. Pose d'une pince sur l'uretère 83

B. Expériences sur le lapin 86

TROISIEME PARTIE.

RENINE PARENCHYMATEUSE ET PLASMATIQUE AU COURS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE ET HUMAINE. 95

I. La rénine chez le rat 95

A. Variations de la rénine parenchymateuse 95
- chez le rat à Goldblatt unilatéral 98
- chez le rat à Goldblatt unilatéral et néphrectomie controlatérale 98
- chez le rat à Goldblatt bilatéral 98

B. Variations de la rénine plasmatique 98

II. La rénine chez le chien 99

A. Hypertension par clampage de l'artère rénale 99

B. Hypertension par défrénation 100

III. La rénine et l'hypertension artérielle humaine 100

A. Rénine plasmatique dans les différents types d'hypertension 100

1. Hypertension essentielle 102
2. Hypertension avec lésion sténosante de l'artère rénale 102

B. L'épreuve de posture 104
1. Sujets normotendus 104
2. Hypertension artérielle essentielle 104
3. Sténose de l'artère rénale 106

C. Rénine plasmatique dans le sang de la veine rénale 106

D. Evolution de la rénine plasmatique dans les cas de sténose opérée 108

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE D'ORIGINE RENALE. 112

I. Etude de la sensibilité à l'action pressive de l'angiotensine. 113

A. Chez le rat 113

B. Chez le chien 115

C. Chez l'homme 116

II. Les compartiments corporels chez le chien rendu hypertendu par Goldblatt 117

III. Facteurs hypotenseurs 119

CONCLUSIONS 121

BIBLIOGRAPHIE 124